# LAS SUSTANCIAS DE LOS SUEÑOS: NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

**Autor:** SIMÓN BRAILOWSKY


- COMITÉ DE SELECCIÓN
- EDICIONES
- INTRODUCCIÓN
- DEDICATORIA
- PRIMERA PARTE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)
- SEGUNDA PARTE PRINCIPIOS GENERALES DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA
- TERCERA PARTE LOS NEUROFÁRMACOS
- CUARTA PARTE LOS PSICOFÁRMACOS
- QUINTA PARTE USO Y ABUSO DE DROGAS
- APÉNDICE. ¿QUE HACER EN CASOS DE INTOXICACIÓN?
- BIBLIOGRAFÍA
- COLOFÓN
- CONTRAPORTADA

# COMITÉ DE SELECCIÓN

Dr. Antonio Alonso

Dr. Juan Ramón de la Fuente

Dr. Jorge Flores

Dr. Leopoldo García-Colín

Dr. Tomás Garza

Dr. Gonzalo Halffter

Dr. Guillermo Haro †

Dr. Jaime Martuscelli

Dr. Héctor Nava Jaimes

Dr. Manuel Peimbert

Dr. Juan José Rivaud

Dr. Emilio Rosenblueth †

Dr. José Sarukhán

Dr. Guillermo Soberón

**Coordinadora Fundadora:**

Física Alejandra Jaidar †

**Coordinadora:**

María del Carmen Farías

# LAS SUSTANCIAS DE LOS SUEÑOS: NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

**Autor:** SIMÓN BRAILOWSKY


- COMITÉ DE SELECCIÓN
- EDICIONES
- INTRODUCCIÓN
- DEDICATORIA
- PRIMERA PARTE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)
  - I. MÉTODOS DE ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
  - II. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO
  - III. LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO
  - IV. LA SINAPSIS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN
  - V. LOS NEUROTRANSMISORES
- SEGUNDA PARTE PRINCIPIOS GENERALES DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA
  - VI. FARMACOCINÉTICA
  - VII. FARMACODINAMIA
  - VIII. FACTORES QUE MODIFICAN EL EFECTO FARMACOLÓGICO
- TERCERA PARTE LOS NEUROFÁRMACOS
  - IX. ANESTÉSICOS
  - X. ANALGÉSICOS NARCÓTICOS
  - XI. HIPNÓTICOS Y SEDANTES
  - XII. ALCOHOL
  - XIII. ANTIEPILÉPTICOS
  - XIV. AGENTES ANTIPARKINSONIANOS
  - XV. ANTIESPÁSTICOS

- CUARTA PARTE LOS PSICOFÁRMACOS
  - XVI. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS
  - XVII. FÁRMACOS USADOS EN TRASTORNOS AFECTIVOS
  - XVIII. FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD
  - XIX. FÁRMACOS ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
  - XX. NOOTRÓPICOS
  - XXI. PSICOTOMIMÉTICOS
- QUINTA PARTE USO Y ABUSO DE DROGAS
  - XXII. ESTIMULANTES
  - XXIII. DROGAS DEPRESORAS
  - XXIV. TABACO
  - XXV. CANNABIS (MARIGUANA)
  - XXVI. NARCÓTICOS
  - XXVII. SOLVENTES E INHALANTES
- APÉNDICE. ¿QUE HACER EN CASOS DE INTOXICACIÓN?
- BIBLIOGRAFÍA
- COLOFÓN
- CONTRAPORTADA

# EDICIONES

Primera edición, 1995

En esta obra se citan varios nombres comerciales de fármacos; por ello, se escriben en mayúsculas y con el signo ®. Son, pues, marcas registradas propiedad de sus laboratorios respectivos. Si en algún caso se enunciara un nombre comercial sin estas características tipográficas, se trataría simplemente de una errata, y agradeceríamos se nos advirtiera el error.

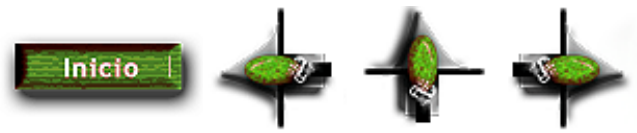
La Ciencia desde México es proyecto y propiedad del Fondo de Cultura Económica, al que pertenecen también sus derechos. Se publica con los auspicios de la Subsecretaría de Educación Superior e Investigación Científica de la SEP y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

D.R.© 1995 FONDO DE CULTURA ECONÓMICA

Carretera Picacho-Ajusco 227, 14200 México, D.F.

ISBN 968-16-4585-5

Impreso en México



# INTRODUCCIÓN

ESTE LIBRO trata sobre los agentes químicos, fármacos, medicamentos o drogas que tienen efectos en el cerebro, es decir, en el sistema nervioso central (SNC). Y al referirnos a ellos emplearemos estos términos indistintamente.

Existen sustancias naturales, como el café o el chocolate hasta la morfina o el peyote, y sintéticas (fabricadas por el hombre) que, a causa de sus propiedades fisicoquímicas, interactúan con porciones del cerebro que las reconocen como propias. Pero ¿cómo es esto posible?, ¿cómo ocurre este reconocimiento? ¿Quiere esto decir que el cerebro normalmente contiene drogas?

En efecto. El cerebro está lleno de drogas. Y gracias a ellas el cerebro es la maravilla que todos conocemos pero que poco entendemos. Estas "drogas" hacen que el cerebro funcione; producen estimulación e inhibición nerviosas, dos de los elementos fundamentales de la comunicación celular. Con estas sustancias percibimos nuestro ambiente, queremos y odiamos, aprendemos y olvidamos, hablamos y nos movemos. Son sustancias que pueden convertirse en la solución a un problema grave, o en la llave de entrada a los infiernos. Nuestras realidades están hechas de ellas..., lo mismo que nuestros sueños. No podemos separar el sueño y la vigilia porque ambos constituyen estados propios del cerebro y son producto de la interacción entre las sustancias que allí se encuentran. Es necesario pensar en nuestras facultades mentales en esos términos para entender mejor nuestro cerebro, sin olvidar, por supuesto, el medio que lo rodea.

Reconocer lo anterior representa miles de años de avance biológico: el órgano más evolucionado del universo encierra las mismas moléculas que se encuentran en plantas y organismos inferiores y esto apunta hacia un origen común de todas ellas: las fuentes de la vida.

Es decir, al estudiar el cerebro se pueden conocer también las sustancias que contiene y entender el porqué de los efectos de las drogas capaces de afectarlo. Y cuanto mejor se conozca el cerebro, mejor combatiremos sus enfermedades.

No todo es color de rosa. El cerebro es un órgano delicado que dirige nuestros actos, nuestra voluntad y nuestros sentimientos. Esto significa que las drogas capaces de alterarlo actúan en lo más esencial de nuestra humanidad. Si pensamos en el amigo que cambia radicalmente de personalidad después de haber ingerido elevadas dosis de alcohol, o en el joven que inhala solventes aun sabiendo del daño que esto acarrea, nos daremos cuenta de que las drogas representan un cuchillo de dos filos.

Deseamos reiterar la aclaración ya hecha: cuando hablamos de drogas nos referimos a lo que en general se conoce como *fármacos* definidos como todas aquellas sustancias capaces de modificar la sustancia viva. Y en este sentido, se consideran fármacos tanto el perfume (o si no ¿cómo nos podría gustar o disgustar?) como la cocaína, pasando por la aspirina o el té de tila. Así es. No hay que asustarse. Se trata, en efecto, de *todas* las sustancias que nos hacen "sentir algo": las "naturales" que conseguimos con el yerbero del mercado, y las ampolletas de tranquilizantes que adquirimos en la farmacia. No pensemos, al leer esta obra, que cuando hablamos de "drogas" sólo nos referimos a las sustancias prohibidas o dañinas. En este contexto, por lo tanto, será equivalente hablar de fármaco o de droga, esta última tal y como se utiliza en francés o inglés (*v. gr*., en inglés *drogestore* —literalmente 'tienda de drogas'— = farmacia). Es quizás la acepción científica más amplia de dicho término.

Para entender cómo funcionan los fármacos es necesario conocer su estructura química, el proceso de su preparación, los factores que determinan su potencia o la vía por la que se administran, los mecanismos de sus efectos y cómo interactúan con el tejido nervioso.

Los objetivos de esta búsqueda son múltiples: combatir las enfermedades que afectan el sistema nervioso (y cuyas desastrosas consecuencias para el paciente y su ambiente conocemos) y, en general, mejorar la calidad de vida del ser humano y los animales.

Este conocimiento no es sencillo. Algunos aspectos serán más áridos que otros, pero el marco general no cambia, puesto que abordaremos una materia muy compleja: nuestro cuerpo y nuestra mente, nuestros dolores y nuestras pasiones. Mantengamos presente esta idea para hacer una travesía placentera. Es el mejor modo de aprender.

Como siempre es tranquilizante saber lo que nos espera, me permito resumirles los temas de los que hablaremos:

La Primera Parte expone conceptos básicos acerca de la anatomía y el funcionamiento nervioso, el comportamiento y los neurotransmisores (moléculas que produce el cerebro y hacen posible la comunicación entre las neuronas) y de sus receptores (las partes de la célula que reconocen al neurotransmisor y a las drogas).

La Segunda Parte trata sobre los fármacos propiamente dichos. Hablaremos un poco de su historia, que representa los orígenes de una cultura, de cómo se administran, absorben y metabolizan y las formas de eliminación del organismo. Después nos referiremos a los mecanismos generales de acción farmacológica, o sea, cómo actúan las drogas.

En la Tercera y Cuarta Partes se revisan, específicamente, las familias de sustancias que tienen efectos sobre el tejido nervioso.

Y, finalmente, la Quinta Parte incursiona en el terreno del uso y abuso de drogas, y los factores que influyen en la vulnerabilidad del ser humano para desarrollar farmacodependencias.

En resumen, esta obra trata sobre la neuropsicofarmacología, rama de la medicina que estudia los efectos de los fármacos en el cerebro y la mente. No pretendemos que este libro solamente lo lean estudiantes de medicina o psicología. Creemos que con un poco de esfuerzo, casi cualquier persona puede tener acceso a la mayor parte de esta obra. No es necesario saber para querer aprender. Basta estar interesado, tener curiosidad y perseverar un poco.

Muchas personas participaron de alguna forma en la elaboración de esta obra. No hay tarea humana que sea producto de un solo individuo. Mi agradecimiento sincero a todos ellos. Permítaseme mencionar, sin embargo, a algunos de ellos: Teresa Candela, quien elaboró las ilustraciones; el doctor David García Barreto, maestro y amigo que hizo sugerencias útiles; Axel Retif y María del Carmen Farías, quienes soportaron mis exabruptos y cuidaron la edición.

Mi reconocimiento al Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México, que me ha provisto de la infraestructura y el ambiente en el cual la ciencia ha sido aún más divertida de lo que ya es.

# DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo

A DOMINIQUE, por su amor y paciencia

A mis hijos, YAN y AURELIA, por llenar mi vida

*La luna*

La luna se puede tomar a cucharadas

o como una cápsula cada dos horas.

Es buena como hipnótico y sedante

y también alivia

a los que se han intoxicado de filosofía.

Un pedazo de luna en el bolsillo

es mejor amuleto que la pata de conejo:

sirve para encontrar a quien se ama,

para ser rico sin que lo sepa nadie

y para alejar a los médicos y las clínicas.

Se puede dar de postre a los niños

cuando no se han dormido,

y unas gotas de luna en los ojos de los ancianos

ayudan a bien morir.

Pon una hoja tierna de la luna

debajo de tu almohada

y mirarás lo que quieras ver.

Lleva siempre un frasquito del aire de la luna

para cuando te ahogues,

y dale la llave de la luna

a los presos y a los desencantados.

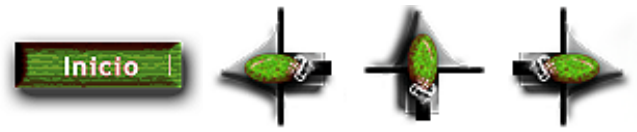
Para los condenados a muerte

y para los condenados a vida

no hay mejor estimulante que la luna

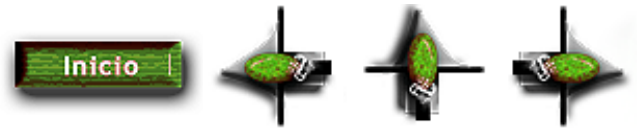
en dosis precisas y bien controladas.

JAIME SABINES



# PRIMERA PARTE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)


- I. MÉTODOS DE ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- II. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO
- III. LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO
- IV. LA SINAPSIS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN
- V. LOS NEUROTRANSMISORES

# I. MÉTODOS DE ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A PESAR DE QUE LA FASCINACIÓN del ser humano por el cerebro data de hace miles de años, su conocimiento ha dependido, al menos en parte, de las herramientas con las que ha contado para desarrollar y amplificar sus sentidos. No se ha tratado únicamente de mejorar la comunicación hacia el exterior, con sus semejantes, sino también de expandir sus horizontes interiores. Y también a pesar de que la ciencia, mediante la observación y el análisis de la conducta del hombre y los animales, tanto en condiciones normales como ante alguna patología, ha ayudado y lo sigue haciendo para conocernos más, en la actualidad podemos complementar este análisis con nuevas técnicas, las cuales nos conducen ante interrogantes desde nuevos puntos de vista.

El ser humano ha recorrido un largo camino para desarrollar esas técnicas, y aún le falta mucho más. Parte de este avance radica en la solución de los problemas que estas mismas técnicas plantean y en conocer sus limitaciones.

Los factores más importantes a considerar cuando se evalúa la utilidad, de una técnica son tres: la resolución temporal, la resolución espacial y el grado de invasividad (término que se refiere a la invasión del organismo: desde la simple inyección hasta la cirugía mayor). La *resolución temporal* se refiere a la capacidad para detectar fenómenos dinámicos que cambian en el tiempo: desde la milésima de segundo hasta las horas o los días. La *resolución espacial* se relaciona con la sensibilidad de la técnica para detectar dimensiones pequeñas, desde la milésima de milímetro (la micra =µmm) hasta los centímetros. Finalmente, el grado de invasividad nos indica la necesidad o no de inyectar alguna sustancia al organismo, practicar incisiones, hacer cortes o producir lesiones.

Conocer algunas de las técnicas disponibles en la actualidad para esta tarea, aunque sea de manera superficial, puede ayudar a valorar su utilidad y, no menos importante, saber sus límites. Por ejemplo, no podemos esperar que un electroencefalograma (EEG) nos informe sobre la actividad de una sola neurona, pues requeriría de electrodos muy finos, los cuales deben introducirse al cerebro. Veamos, pues, cómo se estudia en la actualidad al sistema nervioso, a nivel experimental, fundamentalmente en el laboratorio.

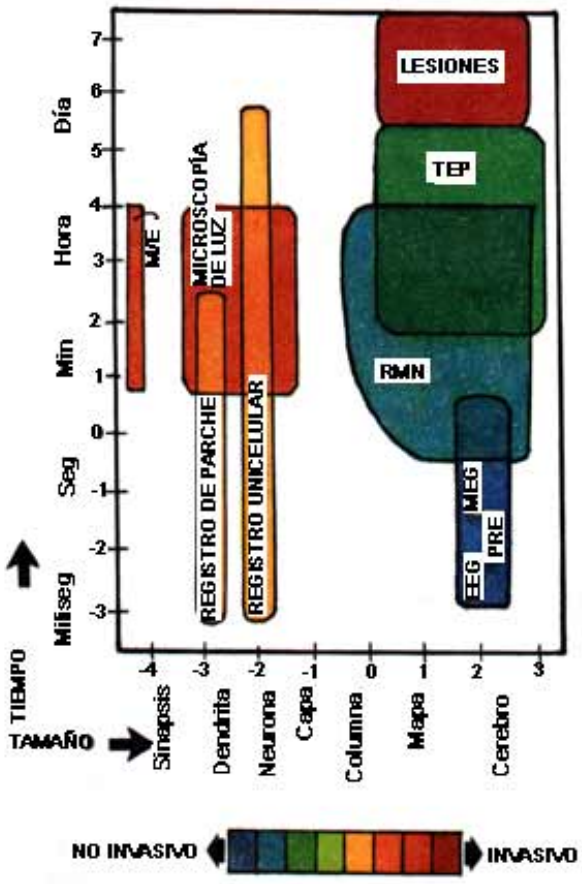



**FIGURA I.I.** ***Técnicas para el estudio de la función cerebral:*** **resolución temporal** ***y*** **resolución espacial.** ***Aquí se muestran los límites de definición en el tiempo (ordenadas: desde milésimas de segundo hasta días) y en el espacio (abscisas: el tamaño, desde milésimas de milímetro hasta decenas de centímetros) de varias técnicas usadas en neurobiología. También se ilustran, de acuerdo con una escala de color ,*** **el grado de invasividad** ***(qué tanto hay que penetrar el tejido nervioso para poder estudiarlo) de cada una de ellas: desde el azul, que representa poca o ninguna invasividad, como es el caso del electroencefalograma (EEG), procedimiento en el que sólo se colocan pequeños discos metálicos —electrodos— en la superficie del cuero cabelludo, hasta el rojo, cuyo mejor ejemplo lo constituyen las lesiones. Si se quieren analizar fenómenos muy rápidos, entonces las técnicas disponibles son las que regulan la actividad eléctrica, desde dendritas o axones (en las que se usa el registro de parche o el registro unicelular) hasta el EEG. La mayoría de las técnicas de imagenología utilizadas en la clínica tienen una definición espacial bastante grande; es decir, apreciamos fenómenos relacionados con áreas cerebrales o con la corteza cerebral en todo su grosor. El EEG, la MEG o la TEP no nos permiten ver capas corticales, y mucho menos células.***

***Microscopía electrónica: M/E; MEG: magnetoencefalografía; PRE: potenciales relacionados con eventos (también llamados potenciales sensoriales evocados); RMN: resonancia magnética nuclear; TEP: tomografía por emisión de positrones. Las unidades en ambas escalas son logarítmicas. (Véanse los detalles en el texto.)***

## MÉTODOS

La estructura microscópica de las células nerviosas puede estudiarse en rebanadas finas de tejido (grosores de entre 5 y 50 µmm) fijado previamente (es decir, tratado químicamente para que no se descomponga), fresco o congelado inmediatamente después de su extracción. Una vez que se tienen esos cortes finos, se tiñen con un colorante. La elección de éste depende de lo que se quiere analizar. En el método de Nissl, por ejemplo, se utilizan colorantes de anilina con afinidad por el ácido ribonucleico (ARN) del retículo endoplásmico rugoso, y permite ver el tamaño, forma y densidad de los cuerpos celulares. Colorantes de sales de plata (los llamados de impregnación argéntica) son útiles para teñir el cuerpo y las ramificaciones neuronales (dendritas y axón), visibles

al microscopio de luz o electrónico. Estos métodos, conocidos como de Golgi (en honor a su descubridor, el anatomista italiano Camilo Golgi, a finales del siglo pasado), representaron un avance cualitativo de nuestro conocimiento acerca de la morfología del SNC, y en particular, gracias a los estudios de Santiago Ramón y Cajal, en España. No todas las neuronas se tiñen con estas sales de plata, y sigue siendo un misterio por qué sólo algunas de estas células son afines al colorante.

En la actualidad podemos insertar un microelectrodo (p. ejem., un tubo de vidrio estirado con calor, para obtener una fina punta de algunas milésimas de milímetro de diámetro) e inyectar colorantes especiales dentro de la célula. Aún más: podemos reunir uno de estos colorantes con un anticuerpo que sea específico para algún componente de una neurona en particular y así identificar células de diferentes familias.

Para obtener información sobre las conexiones entre neuronas se usan otras técnicas. Si seccionamos un axón (que es la prolongación que sale de la neurona y conduce el impulso nervioso), su porción distal (la más alejada del cuerpo neuronal) degenera. Este fenómeno se conoce como degeneración anterógrada (hacia adelante). Con el método de Marchi se tiñe la mielina (la envoltura axonal), y existen otras técnicas con las que se tiñen las terminales sinápticas. También podemos examinar los cambios causados por degeneración retrógrada, esto es, aquella que inicia en el sitio de lesión axonal y se dirige hacia el cuerpo neuronal.

Podemos aprovechar este "transporte axonal" (el flujo de moléculas a través del axón) para inyectar sustancias marcadoras o utilizar moléculas tomadas por la neurona para después ser transportadas. Tal es el caso de la enzima peroxidasa de raíz fuerte, o de aminoácidos radiactivos. Recientemente se han utilizado ciertas toxinas y virus que atraviesan la membrana neuronal como acarreadores de colorantes u otras sustancias (incluido el material genético para hacer que la neurona produzca determinada proteína o deje de hacerlo) que pueden ser visualizadas con el microscopio.

**MÉTODOS CONDUCTUALES**

El análisis del comportamiento natural o aprendido, individual o social del ser humano y los animales comprende desde la sola observación hasta la cuantificación detallada, a partir de imágenes grabadas y desmenuzadas por computadora, de los componentes finos de cada movimiento. El empleo de métodos de condicionamiento clásico pavloviano o instrumental (el ejemplo clásico es el del perro que produce saliva al oír una campana después de que se le acostumbró a asociar ese sonido con la comida) agrega nuevas dimensiones al estudio de la conducta. Podemos investigar funciones simples, como caminar, percibir estímulos, emociones, u otras más complejas, como las cognoscitivas; aquí se pueden incluir la atención selectiva, los procesos relacionados con la memoria, el lenguaje, el aprendizaje, el razonamiento, etcétera.

**MÉTODOS ELECTROFISIOLÓGICOS**

El registro de la actividad eléctrica que se produce en el sistema nervioso provee de una visión funcional única. Es la técnica que permite examinar fenómenos cerebrales extremadamente breves, del orden de milésimas de segundo, que ocurren cuando una neurona se comunica con otra. El llamado impulso nervioso, la señal elemental y fundamental de la transferencia de información, se manifiesta a nivel eléctrico —y por lo tanto, también magnético—. Podemos registrar las señales eléctricas de neuronas únicas (o hasta de porciones diminutas de su membrana) con microelectrodos, o de conjuntos de neuronas, como en el caso del EEG, por medio de electrodos más grandes.[1]

**MÉTODOS NEUROQUÍMICOS**

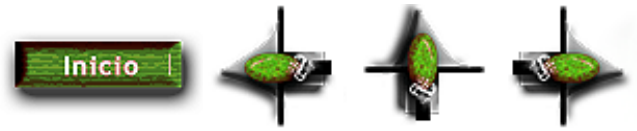
El enfoque moderno de la neuroquímica nos acerca a la dimensión molecular de la función nerviosa. Mediante la separación, el aislamiento y la detección de sustancias específicas, la neuroquímica ha permitido descifrar nuevos significados del lenguaje neuronal. Utilizando moléculas que imitan la acción de compuestos endógenos, o que bloquean sus efectos (los agonistas y antagonistas, respectivamente), se han identificado los integrantes del proceso de comunicación entre las células. Las nuevas técnicas de biología molecular han enriquecido nuestro conocimiento sobre los procesos más íntimos que participan en la función celular. (La descripción de estas técnicas escapa a los objetivos de esta obra, sin embargo, el lector puede consultar el libro indicado en la nota al pie de página.)

**IMAGENOLOGÍA**

Existen otros métodos para visualizar el sistema nervioso en los que se utilizan el sonido, la luz, o el registro del flujo sanguíneo cerebral, o la distribución de marcadores radiactivos. Por medio de detectores de señales y programas de computadoras se pueden realizar "cortes" del cerebro, o de médula espinal de alta resolución espacial: con la resonancia magnética nuclear (RMN) es posible detectar masas de 2 a 3 mm de magnitud; la tomografía por emisión de positrones (TEP) es otra técnica que permite estudiar el sistema nervioso desde un punto de vista dinámico, aunque su resolución espacial y temporal son limitadas.

Al conjunto de estas técnicas, basadas en el análisis de imágenes, se le conoce como *imagenología*. Esta nueva disciplina se enriquece actualmente con la conjunción de varias técnicas al mismo tiempo: por ejemplo, la unión de la RMN con la EEG, o con la magnetoencefalografía (MEG).

---




---

**[Nota 1]** [<--

* Para una descripción más detallada de estas técnicas, véase S. Brailowsky, D. G. Stein y B. Will, *El cerebro averiado* CONACYT/Fondo de Cultura Económica,2ª reimpresión, México, 1992

---

Inicio

---

# II. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) está formado por el cerebro y la médula espinal. Se denomina central en relación con el sistema nervioso autónomo (SNA), periférico o vegetativo, formado por los ganglios raquídeos y los nervios que salen y llegan de la médula y de los ganglios por una parte, y por la otra del sistema nervioso motor, que incluye los nervios que controlan los músculos esqueléticos. A los nervios que llegan al sistema nervioso central, o sea, los centrípetos, se les llama *nervios aferentes*, y los que salen del sistema nervioso se denominan *nervios eferentes*.

**EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

El SNA se encarga de la regulación del corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas, las vísceras y el músculo liso vascular. El SNA se subdivide a su vez, en una porción *simpática* y otra *parasimpática*, las cuales se distinguen por su distribución anatómica y tipo de neurotransmisores.

El sistema simpático, distribuido por todo el cuerpo, se ramifica ampliamente, mientras que el parasimpático lo hace en forma más limitada y su influencia es más circunscrita (aunque hay excepciones).

**CUADRO II.I.** ***El sistema nervioso autónomo*.**

| *Función/ estructura* | *Simpático* | *Parasimpático* |
|---|---|---|
| Frecuencia cardiaca | Aumenta | Disminuye |
| Frecuencia respiratoria | Aumenta | Disminuye |
| Motilidad gástrica | Disminuye | Aumenta |
| Vasos sanguíneos de la piel | Constricción | Dilatación |
| Pupila | Constricción | Dilatación (la pupila aumenta su diámetro) |
| Emesis (vómito) | Estimulación | |

Una adecuada comprensión de las respuestas del órgano efector (aquel adonde llegan las terminales de los nervios), producidas por la estimulación de los nervios, en este caso los del SNA, nos permite entender las acciones de ciertos fármacos que imitan o antagonizan dichos nervios. En muchos casos, los sistemas simpático y parasimpático se comportan como antagonistas fisiológicos; es decir, cuando un sistema estimula un órgano, el otro lo inhibe..

Las funciones generales del SNA son controlar funciones inconscientes de vital importancia para el organismo, como el control de la temperatura, la presión arterial, el nivel de azúcar en la sangre, los procesos digestivos, la actividad glandular, etc. En una palabra, la regulación del medio interno, su equilibrio y constancia. Esta regulación está sujeta continuamente al control de estructuras superiores (como el hipotálamo).

Las sustancias neuropsicoactivas tienen efectos tanto en el SNC como en el SNA.

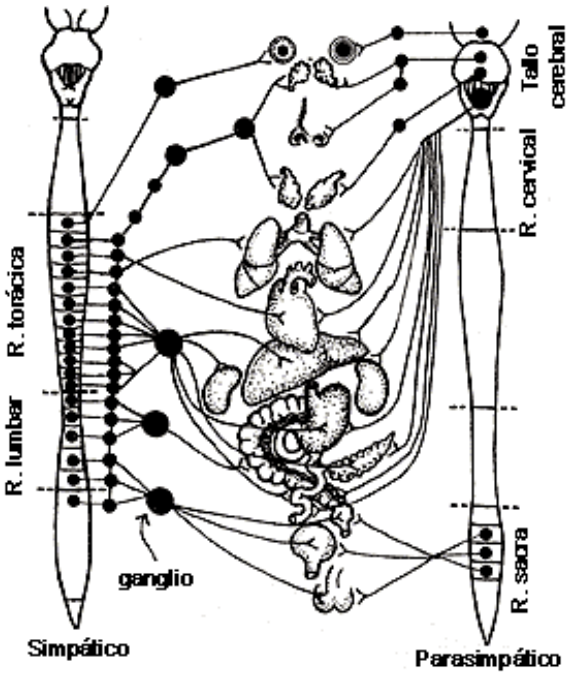



**FIGURA II.I.** ***El sistema nervioso autónomo. Sus dos grandes subdivisiones: el simpático y el parasimpático. Como puede apreciarse, el simpático se origina fundamentalmente de las regiones torácica y lumbar, mientras que el parasimpático proviene del tallo cerebral y la región sacra. La distribución anatómica de los ganglios también es diferente : los ganglios simpáticos del tórax y abdomen se encuentran cerca de la médula espinal***.

**EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

En el embrión, el cerebro se origina a partir de las protuberancias localizadas en la extremidad anterior del tubo neural (estructura proveniente del pliegue de la *placa neural*, cuyas paredes forman el SNC), visibles alrededor de la cuarta semana de gestación. Estas protuberancias dan lugar, en todos los vertebrados, a las estructuras que forman el cerebro anterior, el cerebro medio (mesencéfalo) y el cerebro posterior (véase la figura II.2). El canal interior del tubo neural del ser humano forma, de abajo hacia arriba (y de atrás hacia adelante en los animales) el canal medular, los ventrículos cerebrales, cuarto y tercero (situados en la línea media) y los ventrículos laterales, uno por cada hemisferio cerebral. Al interior de éstos se forma, circula y elimina el *líquido cefalorraquídeo* (LCR) (véase la figura VI.2, p. 107). Cuando existe algún tipo de bloqueo de la circulación del LCR, en los niños pequeños, se presenta la hidrocefalia.

*La médula espinal*

Esta estructura, encerrada dentro del canal espinal formado por las vértebras, está organizada en una región central, compuesta por sustancia gris (cuerpos celulares) y rodeada de sustancia blanca (constituida por fibras nerviosas mielinizadas). La sustancia gris está ordenada por niveles o segmentos de acuerdo con las diferentes partes del cuerpo. Allí se encuentran las neuronas que provocan la contracción de las fibras musculares (motoneuronas). La sustancia blanca contiene los nervios que conectan entre sí los diferentes niveles superiores e inferiores así como las estructuras cerebrales.

El sistema motor incluye a las neuronas motoras (motoneuronas) que se encuentran en las raíces ventrales (en el ser humano, por delante de la porción central de la médula espinal), y que inervan las fibras musculares. Una sola motoneurona puede controlar varias fibras musculares (llamada *unidad motora*).

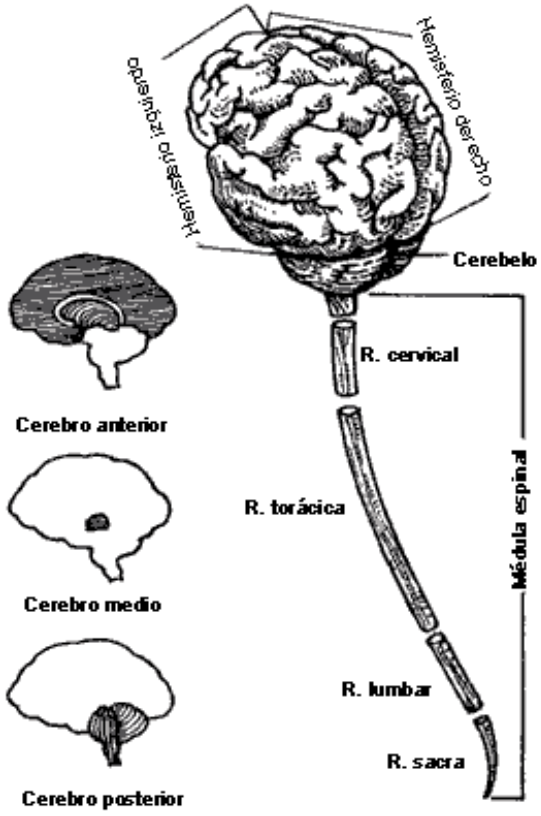



**FIGURA II.2.** ***Las principales subdivisiones del sistema nervioso central. El cerebro o encéfalo puede dividirse en tres porciones:*** **anterior,** ***que incluye los hemisferios cerebrales,*** **media (***mesencéfalo),* ***y*** **posterior;** ***esta ultima comprende también al cerebelo. La médula espinal se divide en regiones: cervical, torácica, lumbar y sacra (como se señalan también en la figura II.1.).***

*El cerebro posterior: tallo cerebral y mesencéfalo*

El cerebro posterior contiene estructuras que regulan las funciones autónomas, y es donde se origina buena parte del SNA parasimpático. El tallo cerebral, localizado en la parte más alta de la médula espinal, contiene los centros que regulan la respiración, la temperatura y la frecuencia cardiaca. De allí proceden los pares craneales, nervios que intervienen en la deglución, la salivación, los sentidos del gusto y el olfato, los movimientos oculares, faciales, de la cabeza, cuello y los hombros. También por el tallo (o tronco) cerebral pasan los nervios que provienen de las porciones más altas del SNC y que conectan el cerebro con la médula espinal. Los nervios que se originan en la corteza cerebral pasan por el tallo cerebral, se cruzan al lado opuesto (o sea que nuestro hemisferio cerebral derecho controla la mitad izquierda de nuestro organismo y viceversa) y llegan a las motoneuronas espinales para mediar el control voluntario del músculo esquelético.

En la parte más alta del tallo cerebral se encuentra el mesencéfalo o cerebro medio, que sirve de puente entre el tallo cerebral y el cerebro. Además de contener parte de los centros vitales que enumeramos anteriormente (pues éstos se distribuyen a lo largo del cerebro posterior y medio), el mesencéfalo contiene la *formación reticular*; estructura responsable de los estados de vigilia y sueño. Este sistema participa en fenómenos relacionados con la atención, esto es, cuando se selecciona información, o inversamente, cuando se inhiben señales consideradas irrelevantes (hablaremos acerca de la atención selectiva más adelante).

Esto quiere decir que aquellas sustancias que deprimen la formación reticular (p. ejem., anestésicos generales, hipnóticos) producirán sueño o inconsciencia, mientras que aquellos que la estimulen (como café, anfetaminas) producirán estados de despierto o de agitación.

Las intoxicaciones con drogas depresoras de la formación reticular (p. ejem., barbitúricos) pueden producir estados de coma, en ocasiones fatales.

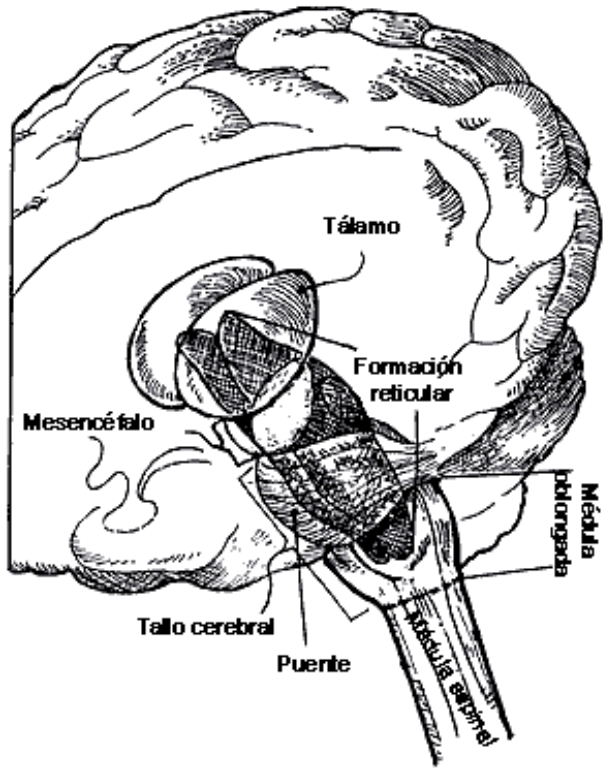



**FIGURA II.3.** ***El tallo cerebral y la formación reticular. Localización del tallo cerebral, región cerebral que constituye la continuación, ya dentro del cráneo, de la médula espinal. Esta región incluye la médula oblongada, el puente y el mesencéfalo; allí se encuentran estructuras relacionadas con funciones primarias como la regulación de la temperatura, de la presión arterial, del sueño y la vigilia, etc. Al microscopio, el seno de esta región aparece como una red de dónde proviene la denominada formación reticular.***

*El diencéfalo (tálamo e hipotálamo)*

El diencéfalo es el área cerebral situada por arriba del mesencéfalo donde se encuentran estructuras tan importantes como el *tálamo* y el *hipotálamo*.

El tálamo consiste de dos masas ovales (una a cada lado de la línea media) encerradas en la parte más profunda de cada hemisferio cerebral. Estas masas son agrupaciones de varios núcleos celulares en los cuales se distribuyen diferentes funciones.

En esta estructura se procesa la información sensorial. Todas las modalidades sensoriales —excepto el olfato, el cual envía señales directamente a las áreas corticales sin pasar por el tálamo—, incluida la visión, audición, gusto y tacto, además del dolor, temperatura y presión, pasan por aquí. Es en el tálamo donde las señales sensoriales se integran y pasan a la corteza cerebral para un análisis ulterior. Es también en el tálamo donde se integran las señales corticales, sensitivas y motoras, que constituyen la conducta.

El hipotálamo, a pesar de su pequeño tamaño (como el de un frijol), regula y controla funciones tan importantes como las de la frecuencia cardiaca, el paso de comida a través del estómago e intestino, además de recibir información de esas áreas. El hipotálamo es también el encargado de regular uno de los más importantes órganos endocrinos: la hipófisis. El hipotálamo elabora sustancias que estimulan o inhiben las células de la hipófisis, para que éstas liberen hormonas, las cuales actúan, al verterse en la sangre, en las glándulas endocrinas de la periferia. El hipotálamo es el órgano que responde primero a cambios corporales para iniciar respuestas hormonales. Reacciones emocionales como el miedo, la ira, el placer o la excitación, estimulan las estructuras hipotalámicas (el hipotálamo está formado, a su vez, por una docena de "núcleos" diferentes, esto es, acúmulos de cuerpos celulares) para producir los cambios fisiológicos ligados a estas emociones, a través del SNA y de la secreción

hormonal. El hipotálamo contiene también los centros del hambre y de la sed. Si en animales de experimentación se lesiona el primero de ellos, éstos pueden morir (por falta de hambre) aunque tengan la comida al alcance. La lesión del centro de la saciedad producirá animales extremadamente obesos.

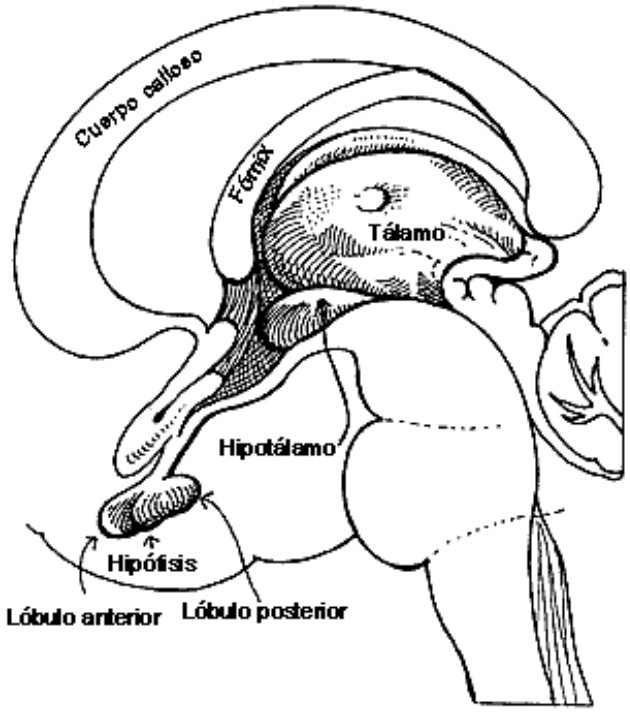



**FIGURA II.4.** ***El eje hipotálamo-hipófisis. Vista lateral del tallo cerebral y el mesencéfalo, donde se localiza el tálamo y abajo, el hipotálamo. Éste se relaciona estrechamente con la hipófisis, que regula la secreción de las hormonas de sus dos porciones o lóbulos: la adenohipófisis ( o hipófisis anterior) y la neurohipófisis ( o hipófisis posterior).***

En esta región del cerebro se localiza también un grupo de fibras nerviosas que participa en funciones relacionadas con el placer y la recompensa: el haz del cerebro medio anterior. En ratas a las que se les permite autoestimular esta región por medio de electrodos implantados y conectados a un estimulador y a una palanca, se observa que el animal se fija al pedal para autoestimularse hasta caer exhausto (véase la figura I en la Quinta Parte). Las drogas que inducen dependencia y adicción probablemente actúan, al menos en parte, en esta región hipotalámica.

En seres humanos con tumores o focos epilépticos en los que se han insertado electrodos para destruir eléctricamente la lesión se han observado reacciones parecidas. Las posibilidades de encontrar un tratamiento para la depresión endógena (véase el capítulo XVII, PP. 191 y ss.) mediante sustancias que actúen a este nivel se vuelve una posibilidad terapéutica, así como la de entender el potencial adictivo de ciertas drogas.

El hipotálamo recibe un rico suplemento de sangre, de manera que cuando un fármaco llega a la sangre, esta región puede recibir rápidamente una alta concentración del mismo. En muchas ocasiones, los primeros efectos de una droga se aprecian en el SNA, como respuesta hipotalámica a la droga. Los efectos posteriores aparecen cuando las concentraciones del fármaco alcanzan niveles suficientes en otras áreas del cerebro.

La *hipófisis* (o pituitaria) y la *pineal* (o epífisis) son un par de glándulas localizadas en la línea media (o sea que sólo hay una de cada una), que funcionan estrechamente con el hipotálamo. La hipófisis responde a señales provenientes del hipotálamo para producir una serie de hormonas que regulan la actividad de otras glándulas: la hormona estimulante de la tiroides, la hormona adrenocorticotrópica (que estimula la secreción de adrenalina en casos de estrés), la prolactina (relacionada con la producción y secreción de leche), hormonas sexuales como la

hormona estimulante del folículo y la luteinizante (que regulan el desarrollo del huevo y de esperma, así como la ovulación). La hipófisis también produce hormonas con efectos más generalizados: la hormona del crecimiento, la hormona estimulante de los melanocitos (las células que producen el pigmento de la piel, ojos y cabello) y la dopamina (neurotransmisor del que hablaremos en detalle más adelante).

La pineal es el sitio donde se produce la melatonina, otra hormona que se relaciona con funciones hipotalámicas y cíclicas. En efecto, esta glándula, considerada por Descartes como el asiento del alma por su localización central y por su forma esférica, muestra niveles elevados de melatonina en la noche y niveles bajos durante el día. Este ritmo circadiano, es decir, cercano a un día, a nivel hormonal se relaciona con el ciclo luz-oscuridad.

*El cerebelo*

Este órgano (en latín quiere decir el pequeño cerebro) se encuentra por detrás del tallo cerebral, y separado de éste por el cuarto ventrículo. Es la segunda estructura, en tamaño, después de la corteza cerebral, y está formado por dos hemisferios y una parte central, el vermis cerebeloso. Cada hemisferio se conecta con la médula espinal del mismo lado y con el hemisferio cerebral del lado opuesto del organismo.

La función del cerebelo consiste en seleccionar y procesar las señales necesarias para mantener el equilibrio y la postura (a través de mecanismos vestibulares) y llevar a cabo movimientos coordinados. El cerebelo recibe continuamente las señales de los músculos y las articulaciones, así como de la corteza cerebral para realizar movimientos controlados. Esta estructura es capaz de almacenar secuencias de instrucciones frecuentemente utilizadas y de movimientos finos que se repiten y contribuyen a la automatización del movimiento. El cerebelo recibe y envía señales de la formación reticular, para integrar señales sensoriales y motoras inconscientes.

Frecuentemente, el cerebelo se ve afectado por fármacos que alteran su función. En esos casos, se pueden observar trastornos del equilibrio y la coordinación.

*El sistema límbico*

Hasta ahora hemos tratado de estructuras anatómicas bien definidas. En el caso del sistema límbico es un sistema funcional, compuesto de diferentes núcleos distribuidos en varias partes de cerebro, bastante antiguo en la escala filogenética, pues se identifica aun en los reptiles (en lo que se denomina rinencéfalo).

El sistema límbico es responsable de la mayoría de los impulsos básicos, de las emociones y los movimientos asociados que son importantes para la sobrevivencia del animal: miedo, furia, sensaciones ligadas al sexo, al placer pero también al dolor y la angustia. En todos los animales, el olfato es un potente activador del sistema límbico.

Los principales componentes del sistema límbico incluyen estructuras corticales (amígdala, hipocampo, cíngulo), el hipotálamo, algunos núcleos talámicos, los cuerpos mamilares y el septo pelúcido, entre otras.

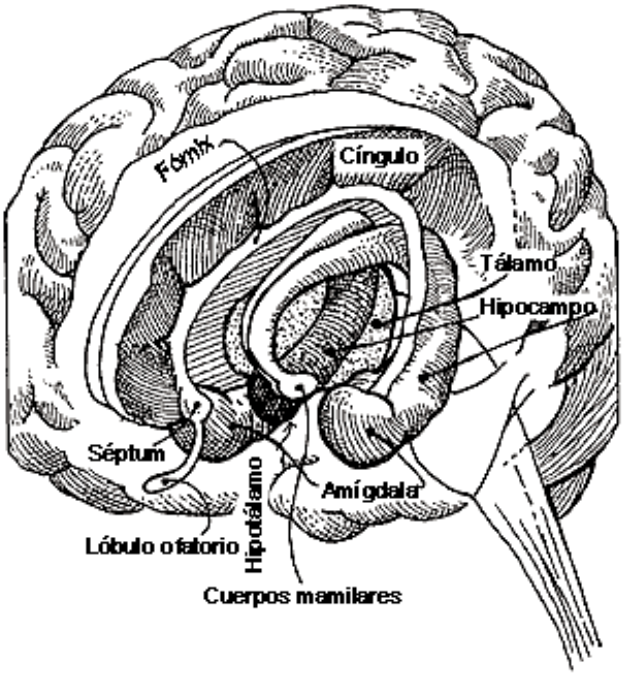



**FIGURA II.5.** ***El sistema límbico. Incluye varias estructuras: el hipocampo, la amígdala, el cíngulo, el hipotálamo, y las áreas vecinas con las que se interconectan. Este sistema interviene en la expresión de las emociones y en funciones vinculadas con la memoria.***

En casos de epilepsia del lóbulo temporal es relativamente frecuente oír al paciente reportar olores extraños justo antes del inicio de la crisis. Estos síntomas se deben a la invasión, por la actividad neuronal excesiva característica de la epilepsia, de estructuras límbicas, básicamente la amígdala y el hipocampo.

Esta última estructura ofrece, en nuestros días, un interés particular. El hipocampo debe su nombre a su semejanza con un caballito de mar. Se encuentra en la base del lóbulo temporal y se conecta profusamente con otras estructuras corticales. Se ha visto que el hipocampo participa en funciones relacionadas con la memoria reciente (p. ejem., información recién adquirida). Así, en pacientes en los que se ha lesionado el hipocampo para disminuir las crisis epilépticas que no podían controlarse con medicamentos, se han observado deficiencias de esta función. Son pacientes que pueden leer el mismo periódico todos los días, puesto que no recuerdan lo que acaban de leer.

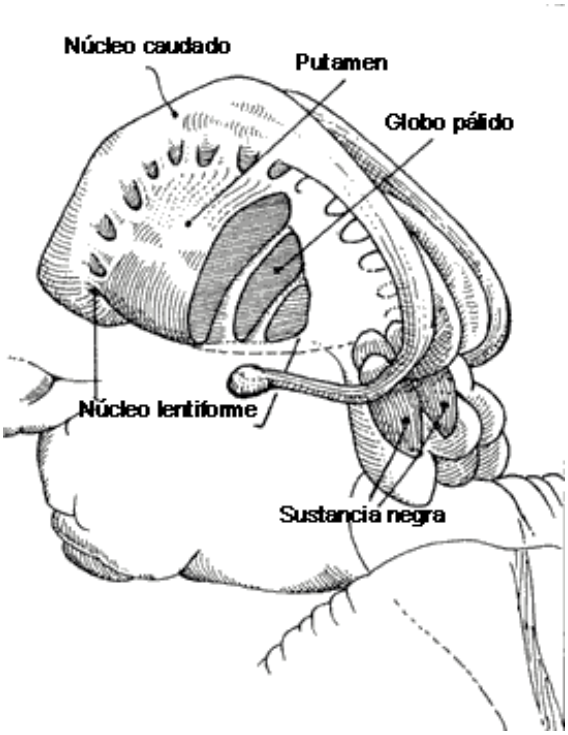
Aquellos fármacos que producen alteraciones de la memoria, como el alcohol o la mariguana, deben su efecto, en parte, a acciones sobre el sistema límbico.

*Los ganglios basales*

Son centros primarios para el control motor involuntario relacionado, entre otras funciones, con la postura y el tono muscular.

Es un grupo de núcleos localizado en las partes profundas de los hemisferios cerebrales (entre la corteza y el tálamo), que incluyen el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo lentiforme, y la sustancia negra, entre otros. Las alteraciones de los ganglios basales dan lugar a patologías del movimiento, como la enfermedad de Parkinson (caracterizada por temblor, rigidez y lentitud de movimientos) o la de Huntington (que se manifiesta por movimientos involuntarios progresivos de tipo danzístico y demencia).

Varios fármacos del grupo de los tranquilizantes mayores (o antipsicóticos), ejercen su acción a este nivel.




***Los ganglios basales. Este sistema está constituido por el núcleo caudado, el núcleo lenticular o lentiforme, a su vez formado por el putamen y el globo pálido, la sustancia negra y una pequeña porción del tálamo, el núcleo subtalámico. Además participa en la forma importante en funciones relacionadas con el movimiento.***

**FIGURA II.6.**

*La corteza cerebral*

Ocupa el área más grande del cerebro y representa la estructura evolutivamente mas reciente y más compleja. También llamada *neocorteza*, está conformada por una capa de células nerviosas que rodea completamente al resto del cerebro (excluido el cerebelo que tiene su propia corteza) y que diferencia al ser humano de los animales. La corteza cerebral es responsable de la interpretación de la información que llega del mundo exterior y del medio interno, así como de la iniciación de movimientos voluntarios. Los centros del lenguaje y las áreas de percepción de las sensaciones de todas partes del cuerpo se encuentran en la corteza cerebral.

Esta área del cerebro se ha desarrollado de tal manera que, para poder acomodarse en el reducido espacio intracraneal, ha ido plegándose sobre sí misma formando las circunvoluciones. Estos pliegues, a pesar de ser variables entre cerebro y cerebro, tienen ciertos elementos comunes. Por ejemplo, todos tienen una cisura interhemisférica (el canal que divide el cerebro en dos hemisferios y que va de adelante hacia atrás, por la línea media) y todos muestran una cisura (hendidura) central y otra lateral, que divide a cada hemisferio en lóbulos: frontal, parietal, temporal (este último incluye, por dentro, la ínsula y el occipital.

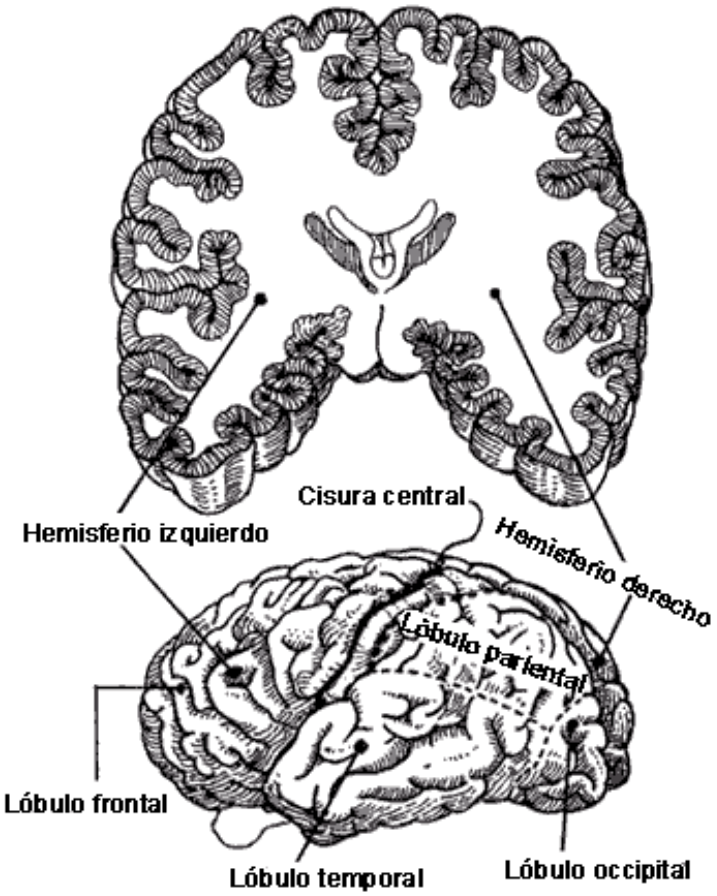



**FIGURA II.7A.** ***La corteza cerebral: anatomía. Aspecto lateral del hemisferio cerebral izquierdo, ilustrando las principales regiones corticales: frontal, parietal, temporal y occipital. La corteza cerebral es la parte más superficial de los hemisferios, representando los últimos 6 a 8 mm de tejido nervioso. En la sección coronal (parte superior de la figura) se puede apreciar el grosor del tejido cortical.***

Otra división posible de la corteza cerebral es por sus funciones. Así podemos considerar las áreas de recepción, de salida y de asociación. Por delante de la cisura o surco central se encuentra la circunvolución precentral, donde se localizan los centros responsables del control voluntario y consciente de los movimientos (área de salida). Todas las áreas del organismo desde los pequeños músculos de la cara que permiten expresar emociones, hasta los de la mano del violinista, por mencionar un ejemplo, tienen una representación en esta área de la corteza. Grupos de neuronas se encargan de dirigir estos movimientos en forma precisa y cambiante. En conjunción con la corteza somatosensorial (localizada por atrás del giro central), las neuronas corticales hacen mapas de movimientos y sensaciones que generan los patrones conductuales. Estos mapas varían con la edad y el uso. Así, el área cortical donde se halla representada la mano ocupa una superficie desproporcionada en relación con otras partes del cuerpo (a excepción, quiza de la boca). Su tamaño corresponde a los complejos circuitos neuronales necesarios para efectuar movimientos finos (o para el canto) . En la corteza auditiva, los sonidos se descomponen en diferentes frecuencias para ser mejor interpretados, de acuerdo con la experiencia anterior del sujeto. En la corteza visual, las formas, los colores, los movimientos de las imágenes y la memoria de ellos se componen, para informar a las áreas de asociación (las más desarrolladas del ser humano), que integran la información para dar a la conciencia los datos necesarios que le permiten planificar y organizar la ideas (funciones de áreas prefrontales y parietales). Estas funciones son, quiza, las de más reciente aparición evolutiva del reino animal.

Pensemos por un momento lo que hace un pianista al interpretar la música junto con una orquesta: al leer las notas, primero informa a su corteza visual, luego a las áreas auditivas que, a su vez, enviarán señales a la corteza motora para mover alguno de sus dedos. Al mismo tiempo, el músico debe oírse a sí mismo, oír a la orquesta que lo está acompañando y, además, tratar de imprimirle "personalidad" a su música (lo que significa sentirse e interpretarse a sí mismo, utilizando en este caso el lenguaje de la música). Un músico puede realizar más de 10

movimientos por segundo, al tiempo que se oye, que escucha a los demás, y que toma decisiones. Ante tal complejidad, se puede uno imaginar el porqué una droga puede alterar fácilmente estos complejos patrones de actividad.

Las áreas de asociación no reciben información directamente ni la envían a algún músculo o glándula. Son áreas que pueden almacenar recuerdos o control de conductas complejas. Por lo demás, son las áreas corticales que más se han desarrollado en el ser humano.

*La barrera hematoencefálica (BHE)*

Este término es más bien funcional que anatómico, y se refiere a la filtración selectiva de compuestos que pasan de la sangre al SNC. En otras palabras, no todo lo que llega a la sangre puede pasar hacia el sistema nervioso. La BHE bien podría representar un órgano, con una maduración y funciones específicas, aunque sin una localización, por el momento, definida. En efecto, la barrera hematoencefálica en el feto y en el niño pequeño es mucho más permeable a sustancias provenientes de la sangre que en el adulto. Tanto sustancias como algunos virus pueden atravesar la BHE del feto, y provocar malformaciones congénitas. Y en contraste, cuando deseamos que la BHE deje pasar algún medicamento cuyo sitio de acción es el cerebro, y así ejercer un efecto terapéutico, nos vemos obligados a aumentar la dosis o buscar cómo hacer más permeable la BHE. Tal es el caso de la L-DOPA, útil en la enfermedad de Parkinson, como veremos más adelante (capítulo XIV Antiparkinsonianos).

El análisis anatómico de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales ha mostrado diferencias importantes con los del resto del organismo. Básicamente están formados por células (endoteliales) unidas por sus paredes en forma muy estrecha. Este endotelio es un órgano en sí, capaz de seleccionar sustancias y secretar hormonas. Otros capilares del cuerpo tienen poros en sus membranas que dejan pasar nutrimentos y otras sustancias. Además, estas células tienen gran cantidad de mitocondrias, organelos celulares que participan en las reacciones energéticas. En otras palabras, si las sustancias no pueden pasar de un lado a otro de la pared celular libremente, entonces debe existir un sistema que las transporte activamente. Por supuesto, estos transportadores o acarreadores necesitan energía para funcionar, y son las mitocondrias las que la proporcionan.

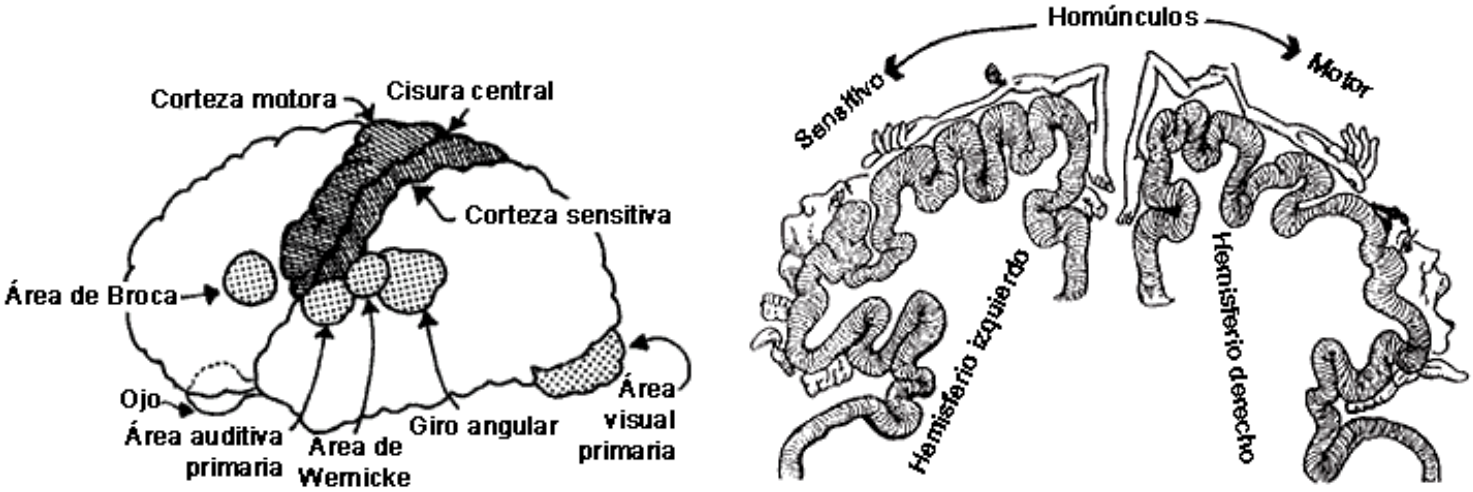



**FIGURA II.7B.** ***La corteza cerebral: función. Esta estructura también puede dividirse de acuerdo con la representación funcional. En la porción superior de la figura se ilustra el área de Broca, relacionada con el lenguaje hablado, el área de Wernicke, concerniente a la comprensión del lenguaje, la corteza motora, la sensitiva, la visual y la auditiva. En la porción inferior de la figura se muestra un corte del hemisferio cerebral a dos niveles: la corteza motora (porción derecha) y la sensorial (mitad izquierda), los cuales corresponden a las áreas anterior y posterior de la cisura central. Se ilustran los homúnculos (las representaciones del cuerpo en la corteza cerebral) motor y sensorial, respectivamente***.

Además, estas células tienen gran cantidad de mitocondrias, organelos celulares que participan en las reacciones energéticas. En otras palabras, si las sustancias no pueden pasar de un lado a otro de la pared celular libremente, entonces debe existir un sistema que las transporte activamente. Por supuesto, estos transportadores o acarreadores necesitan energía para funcionar, y son las mitocondrias las que la proporcionan.

Lo mismo puede suceder con las drogas. Como veremos, todas las sustancias que son moléculas pequeñas y que se disuelven fácilmente en los lípidos (grasas), atraviesan fácilmente barreras membranales, como la bhe. Y cuando existe una ruptura de la bhe, en caso de lesiones o tumores, las sustancias que se encuentran en la sangre pueden tener mayor acceso al sistema nervioso, con la posibilidad de que aparezcan signos de toxicidad con fármacos utilizados a dosis "terapéuticas".

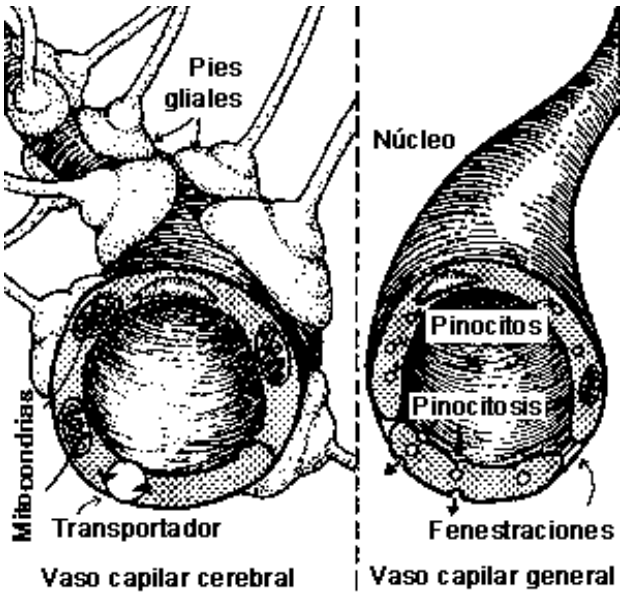



**FIGURA II.8.** ***La barrera hematoencefálica. Es una separación funcional entre el cerebro y el resto del organismo; y uno de los componentes de esta barrera se encuentra en los capilares sanguíneos cerebrales, los cuales son menos permeables, que los del resto del cuerpo, a sustancias que circulan en la sangre. Los pies gliales, extensiones astrocíticas que rodean los vasos capilares, también son parte de la barrera hematoencefálica. A la izquierda se muestra un capilar cerebral y a la derecha un capilar no cerebral. Nótese que la unión entre las células endoteliales de este último muestran aberturas (fenestraciones) que los capilares cerebrales no poseen; éstos, por lo contrario, contienen más mitocondrias, proveedoras de energía de los sistemas de transportación, que acarrean sustancias a uno y a otro lado de la pared capilar.***

Inicio

# III. LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO

EL CEREBRO, la médula espinal, los ventrículos cerebrales, los vasos nerviosos y los músculos que podemos mover a voluntad están formados por células. Se trata de pequeñas sociedades de sistemas químicos que interactúan unos con otros para ayudarse y comunicarse. Si el cerebro y el riñón son diferentes es porque sus células son diferentes. La evolución celular, desde las bacterias hasta las células nerviosas (neuronas), ha provocado la aparición de "bloques" funcionales al interior de cada miembro. Así, las neuronas son células que, a diferencia de todas las otras células del organismo (a excepción de los óvulos), han perdido la capacidad de dividirse, de formar otras neuronas. En cambio, han desarrollado su capacidad de expresión de moléculas ligadas a la comunicación, de sustancias que median la interconversión de energías eléctrica y química.

Hablemos un poco de las principales células que constituyen el sistema nervioso, al menos desde el punto de vista neurológico: las neuronas y la glía.

**LAS NEURONAS**

A pesar de que existe gran variedad de tipos neuronales (por su tamaño, forma y organización), las células nerviosas comparten una serie de características generales.

Estas células conducen señales a través del axón, una prolongación que se extiende desde el cuerpo de la neurona hacia afuera, y reciben información a través de las dendritas, otras ramas de la célula que se dirigen hacia el soma o cuerpo neuronal. La capacidad del axón para conducir impulsos nerviosos aumenta significativamente por la mielina, capa formada por células especializadas que producen una membrana adiposa que envuelve al axón varias veces, en forma concéntrica. La mielina de estas membranas protege el impulso nervioso de las interferencias del medio, disminuyendo la pérdida de corriente eléctrica y aumentando la velocidad con la que ésta se conduce por la fibra nerviosa. En el sistema nervioso las neuronas se organizan por medio de cúmulos de células en sitios relativamente circunscritos. Esta acumulación de cuerpos neuronales, a diferencia del aspecto que tienen los haces de fibras, constituye la sustancia gris (que en el tejido fresco es más bien rosa grisáceo) y se organiza frecuentemente en *núcleos*. Las áreas de fibras o tractos nerviosos, particularmente mielinizados, constituyen la sustancia blanca.

En la actualidad podemos distinguir mucho mejor estos grupos de cuerpos neuronales (los núcleos, de los que hablamos antes), gracias a tinciones especiales y al uso de anticuerpos que nos señalan su posición en las diferentes partes de la célula. Esta técnica, llamada inmunocitoquímica, ha servido para identificar subgrupos de neuronas, al interior de núcleos de sustancia gris.

Además de marcar las neuronas con anticuerpos, se pueden estudiar teñidas con colorantes de plata que nos muestran toda la arquitectura de la célula. De hecho, estas técnicas de plata (llamadas de impregnación argéntica) fueron las que permitieron estudiar en detalle el sistema nervioso. Como vimos, los trabajos de Golgi en Italia, y de Santiago Ramón y Cajal en España, a finales del siglo pasado y principios de éste, significaron un avance cualitativo en el estudio del sistema nervioso. Nunca antes el hombre se había asomado tan profundamente al interior de su materia pensante.

Actualmente, la microscopía electrónica nos ofrece paisajes cerebrales a una escala mucho más pequeña, para darnos cuenta de que la complejidad ya aparente a nivel celular, se acrecienta a nivel subcelular.

Una de las propiedades fundamentales del tejido nervioso es la excitabilidad. Tanto la producción del impulso nervioso como su conducción a través de los nervios o de las fibras musculares se deben a las características especiales de la membrana neuronal. En particular, a su capacidad de filtrar en forma selectiva las pequeñas moléculas cargadas que existen en el medio: los iones. Las células excitables tienen la propiedad de poder mantener diferentes concentraciones de iones a uno y otro lado de su membrana plasmática. Gracias a esta diferencia de concentración iónica existe una diferencia de potencial (es decir, de voltaje) a ambos lados de esta membrana. Esta diferencia de potencial está dada por una acumulación de iones de sodio ($Na^+$) en el exterior de la célula y de iones de potasio ($K^+$) en el interior. Si ponemos un electrodo en el exterior de la neurona y otro en el interior, veremos que el interior de la célula es más negativo [aproximadamente -70 milivoltios (mV)] en relación

con el exterior. (Hablaremos más en detalle de estos mecanismos iónicos en el capitulo IV, sección "La transmisión neurohumoral".)

**LA GLÍA**

Se trata de, al menos, la otra mitad de las células del sistema nervioso. La glía agrupa a por lo menos tres familias principales de células (los astrocitos, la microglia y la oligodendroglia), y es la encargada de "sostener" a las neuronas, no sólo desde el punto de vista espacial, sino también metabólico, endocrino e inmunológico.

La glía también tiene relación con el desarrollo cerebral. Se ha visto que existen células gliales que orientan a los axones en su camino hacia el establecimiento de conexiones a larga distancia. Estas células proveen al axón de sustancias de adhesión celular y de factores tróficos, que le sirven a la terminación nerviosa para aumentar su superficie en direcciones específicas, para así ir avanzando hacia su blanco. Estas señales son críticas para el establecimiento de los circuitos funcionales que organizan más tarde secuencias complejas de reacciones. Si no, ¿cómo podría una neurona localizada en la corteza cerebral saber a qué motoneurona, en la médula espinal, debe conectarse? Aquí estamos hablando de distancias enormes, en relación con el tamaño de la neurona, que se deben recorrer en busca de un blanco preciso. También nos referimos a una programación genética que se encuentra en la base del cableado original del sistema nervioso, de las interconexiones con las que nacemos y que esculpimos a lo largo de la vida en nuestra interacción con el medio. Estos cambios se ubican tanto a nivel de las neuronas como al de la glía. Las células gliales, que no han mostrado aún su complejidad real, se especializan tanto como las neuronas. Las técnicas inmunocitoquímicas muestran que los astrocitos de un núcleo nervioso dado no son los mismos que los de otro, aun situados en la vecindad del sitio.

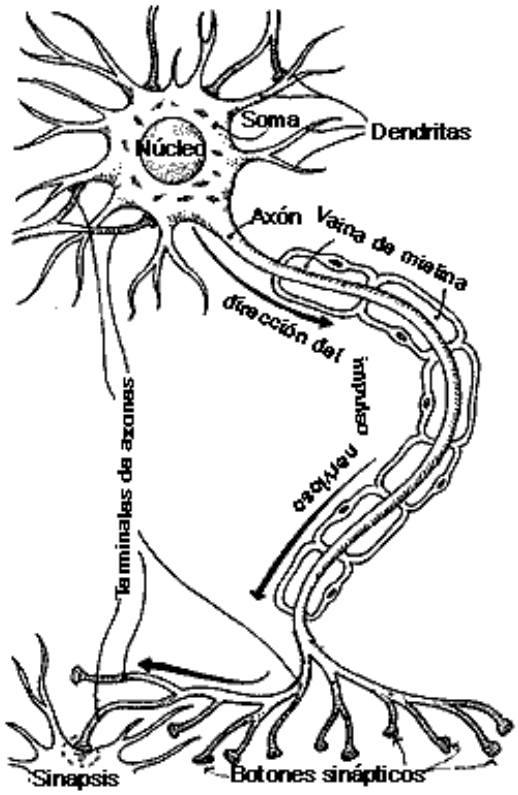



**FIGURA III.I.** ***Esquema de una neurona. Se ilustran las principales partes de una neurona: el cuerpo celular o soma, las dendritas, que reciben la información desde otras neuronas, el axón, por donde el impulso nervioso viaja hacia otras células. El axón de esta neurona en particular está mielinizado. La mielina está formada por células gliales que envuelven el axón para favorecer la conducción de la señal nerviosa. El axón se ramifica hacia terminales o botones sinápticos.***

Por otra parte, existen células gliales que forman parte de la BHE. Algunos astrocitos emiten prolongaciones que envuelven los vasos sanguíneos (pies gliales) casi completamente. De esta manera, una sustancia que se quiera introducir al sistema nervioso tendrá que atravesar no sólo la barrera capilar (formada por las células endoteliales) sino también la membrana astrocitaria. Finalmente, los pies gliales tienen capacidades contráctiles que les permiten establecer un paso de regulación del flujo sanguíneo cerebral a este nivel.

Las células gliales tienen también la capacidad de controlar la composición del medio extracelular. Las sustancias metabólicamente activas o los productos de este metabolismo no se acumulan en este espacio extracelular porque la glía se encarga de procesar estos productos. Lo mismo en el caso de los iones, hormonas, drogas, etcétera.

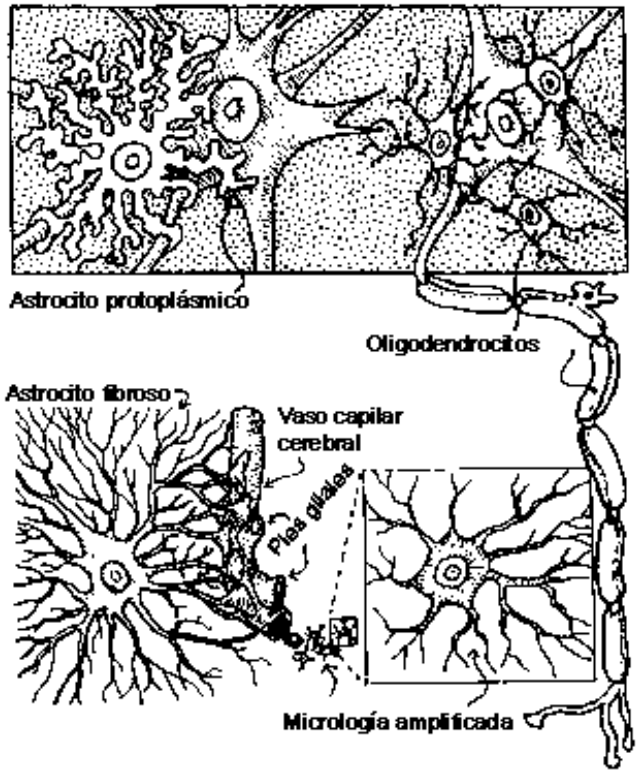



**FIGURA III.2.** ***Tipos de células gliales. Las células gliales, que no se consideran nerviosas, son más numerosas que las neuronas, A diferencia de ellas, se dividen de acuerdo con sus funciones, y en parte, por su morfología . Existen dos familias principales de astrocitos (por su forma estrellada): los fibrosos y los protoplásmicos. La microglia forma parte del sistema de defensa del cerebro, con funciones inmunológicas, mientras que la oligodendroglia interviene en la formación de varias de mielina; por lo tanto, son predominantes en la sustancia blanca***.

# IV. LA SINAPSIS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

AL SITIO DE COMUNICACIÓN entre dos neuronas se le conoce como sinapsis. No se trata de un contacto directo, puesto que existe una separación infinitesimal entre las dos células, sino del punto en el que las dos células muestran, con el microscopio electrónico, áreas especializadas identificables tanto a nivel de la membrana celular como del interior y donde ocurre la transferencia de información entre dos células nerviosas. En el caso de la célula que "envía" la señal, nos referimos a la terminación presináptica (axonal). La neurona que recibe esa información representa la porción postsináptica (dendrítica). La parte distal del axón muestra un engrosamiento en forma de botón, en cuyo interior podemos encontrar mitocondrias (para el aporte de energía) y pequeñas vesículas que contienen moléculas de neurotransmisor (que discutiremos más adelante). Al otro lado hay dendritas con forma de espina, a las que la terminación axónica puede asociarse, ya sea en su parte terminal (cabeza) o en la unión con la dendrita principal (cuello). En muchos casos podemos identificar esta porción postsináptica por la presencia de una capa más densa localizada justo al lado opuesto de la presinapsis, como veremos más adelante. Este espesamiento o densidad postsináptica puede contener las sustancias receptoras que interactúan con los neurotransmisores liberados desde la presinapsis.

Existen varios tipos de sinapsis: por una parte las llamadas químicas, que ocuparán la mayor parte de nuestra atención aquí, pues en ellas actúan los fármacos que nos interesan. Existen también las sinapsis eléctricas que representan sitios donde las membranas de las dos neuronas están casi juntas. Es decir, no se observa (todo esto con el microscopio electrónico) ninguna hendidura o brecha entre las células. En estas sinapsis, el impulso nervioso pasa de una célula a otra manteniendo su forma eléctrica, sin pasar por una transformación de fuerzas químicas. En este último caso, se habla de transmisión neurohumoral. Anatómicamente, podemos referirnos a sinapsis axodendríticas, aquellas en las que el impulso nervioso parte del cuerpo celular y viaja hacia la periferia, para establecer comunicación a nivel de las dendritas (que son las que hemos mencionado); asimismo, podemos hablar de sinapsis axoaxónicas, axosomáticas (de un axón al cuerpo de una neurona) e incluso dendrodendríticas.

**LA TRANSMISIÓN NEUROHUMORAL**

Los impulsos nerviosos provocan respuestas en el músculo liso (el de los vasos y vísceras), en el cardiaco, el esquelético, las glándulas exocrinas (las que vacían su contenido al exterior) y en las porciones postsinápticas de las neuronas por medio de la liberación de neurotransmisores químicos específicos. El descubrimiento de esta forma de neurotransmisión química modificó profundamente nuestra concepción sobre el funcionamiento del cerebro y estableció las bases para la comprensión de los mecanismos íntimos de los efectos farmacológicos. Vale la pena ver un poco en detalle el proceso seguido por los científicos para descubrir los diferentes pasos de la transmisión nerviosa.

La historia parece haber comenzado alrededor del año 1700, cuando Luigi Galvani notó que las ancas de rana que colgaban de ganchos de cobre en un balcón de fierro de vez en cuando se contraían solas, como si todavía estuvieran vivas. A partir de estas observaciones y de experimentos posteriores, Galvani concluyó que la fuerza que hacía mover los músculos y que existía en el sistema nervioso era electricidad, y no los "espíritus animales", idea propuesta más de mil años antes por Galeno. A partir de ese momento se utilizó la electricidad en experimentos fisiológicos para estimular todo tipo de tejido, y algo más de un siglo después se trataba de detectar y registrar (recordemos los experimentos de Einthoven), con galvanómetros de cuerda, los impulsos cardiacos, y que fueron los precursores de la electrocardiografía.

Entre 1898 y 1901, Lewandowsky por un lado, y Langley por otro, notaron en forma independiente la similitud entre los efectos de la inyección de extractos de glándulas suprarrenales y los de la estimulación eléctrica de nervios simpáticos. Pocos años después (1905), Elliot, alumno de Langley, propuso que la estimulación eléctrica de los nervios simpáticos producía la liberación de pequeñas cantidades de adrenalina, la hormona encontrada en las glándulas suprarrenales. También observó que este órgano permanecía sensible a la adrenalina aun después de que los nervios hubieran degenerado. Pensó entonces que existían sustancias receptoras de tipo excitador o inhibidor en el órgano efector, y que la acción de la adrenalina dependía de cualquiera de estas dos sustancias predominaba. En 1907, Dixon notó la impresionante similitud entre los efectos del alcaloide muscarina y los de la estimulación del nervio vago y propuso que este nervio liberaba una sustancia parecida a la muscarina para producir sus efectos. Ese mismo año Hunt describía los efectos de la acetilcolina y otros ésteres de la colina. En

1914 sir Henry Dale investigó las propiedades farmacológicas de la acetilcolina, y se sorprendía de la fidelidad con la que esta sustancia reproducía las respuestas a la estimulación eléctrica de nervios parasimpáticos. Observó además que la acetilcolina actuaba durante poco tiempo, por lo que propuso la existencia de otra sustancia (una enzima) que fraccionaba a la molécula para terminar su acción.

En 1921 Otto Loewi realizó un experimento crítico: el líquido con el que había perfundido un corazón de rana estimulado eléctricamente, y a través del nervio vago, lo hizo circular por un segundo corazón no estimulado. Dicha estimulación produce usualmente una lentificación de la frecuencia cardiaca. Loewi notó que el líquido del primer corazón perfundido producía lentificación de la frecuencia del segundo corazón y dedujo que se había liberado alguna sustancia por la estimulación del nervio vago a partir del corazón estimulado. Denominó a esta sustancia *vagusstoffy* cinco años más tarde mostró que se trataba de la acetilcolina.

También en 1921, Walter Cannon reportó que la estimulación de los nervios simpáticos del hígado producía la liberación de una sustancia parecida a la adrenalina que aumentaba la presión arterial y la frecuencia cardiaca. A esta "simpatina" de Cannon se le identificó años más tarde como la noradrenalina, que es la adrenalina sin un grupo metilo. Así se desarrollaron los criterios para identificar el fenómeno de la transmisión neurohumoral:

*I*) La demostración de la presencia de una sustancia biológicamente activa y de las enzimas necesarias para su elaboración (síntesis) en el sitio analizado.

*2*) La recuperación de la sustancia a partir de perfusados (baños en donde se mantiene el tejido) de estructuras que reciben algún tipo de nervio después de periodos de estimulación de los nervios de la misma y, a la inversa, de su ausencia cuando no se estimula.

*3*) La demostración de que el compuesto, administrado exógenamente, reproduce los mismos efectos de la estimulación eléctrica.

*4*) La demostración de que tanto la respuesta a la estimulación eléctrica como aquella producida por la administración de la sustancia se afectan de la misma manera ante un mismo fármaco.

Por largo tiempo se pensó que cada nervio liberaba un solo tipo de neurotransmisor, pero se ha visto que una misma neurona puede liberar varios tipos de sustancias neuroactivas. Neuronas localizadas en varias partes del cerebro son capaces de liberar neurotransmisores como la acetilcolina y también otros de carácter peptídico (es decir, formados por aminoácidos).

Veamos un poco los pasos que participan en la neurotransmisión neurohumoral, pues éstos resultan de particular importancia en farmacología. Muchos fármacos deben sus efectos a acciones sobre etapas particulares de la neurotransmisión.

Para que se efectúe la neurotransmisión es necesario que haya *conducción* del impulso nervioso. Hablamos de conducción cuando nos referimos al paso del impulso nervioso a través de un axón o de una fibra muscular. En contraste, el término *transmisión* significa el paso del impulso nervioso a través de una sinapsis o de una unión neuroefectora, o sea, cuando una célula diferente a la que conduce o produce la impulsión nerviosa es activada (así sea para inhibirse).

*La conducción axonal*

Mucho de lo que sabemos actualmente sobre la transmisión del impulso nervioso se lo debemos a los trabajos de Hodgkin y Huxley, en Inglaterra. Estos investigadores, trabajando justo antes y después de la Segunda guerra mundial, aprovecharon el calamar para sus experimentos. La gran ventaja que este animal representa es que posee algunas neuronas de gran tamaño que tienen axones visibles a simple vista (esto significa cientos de veces el tamaño de un axón de mamífero). Fue en este axón gigante de calamar donde el grupo inglés realizó sus estudios.

Como habíamos dicho antes, el interior de una neurona (incluyendo su axón) tiene menos cargas positivas que el exterior, produciéndose una diferencia de voltaje o potencial eléctrico en ambos lados de la membrana neuronal (aproximadamente -70 milésimas de voltio). Esto es, se encuentra *polarizada*, siendo el polo negativo el interior de la célula y el positivo el exterior. Este *potencial de reposo* se debe a que existen casi 40 veces más iones del potasio al interior de la célula en relación con el exterior, además de que la membrana neuronal es altamente

permeable a este ion. Por otra parte, el sodio ($Na^+$) y el cloro ($Cl^-$) tienen altas concentraciones en el medio extracelular, pero la membrana es mucho menos permeable a estos iones que al potasio ($K^+$). Estas diferencias (gradientes) de concentración a uno y otro lado de la membrana son mantenidas por la presencia de bombas (para meter o sacar iones) asociadas a la membrana. Son sistemas enzimáticos asociados a sustancias productoras de energía (la trifosfatasa que produce adenosín trifosfato (ATP), compuesto de donde se obtiene gran parte de la energía que necesita la célula para todo tipo de funciones), que transportan en forma activa las partículas con carga eléctrica.

Cuando una fibra nerviosa es estimulada (despolarizada) se inicia un impulso nervioso o *potencial de acción*. Éste tiene dos fases: una fase inicial producida por la entrada rápida de iones de sodio al interior de la célula, a través de canales de la membrana del axón que son sensibles al voltaje de la misma. La rápida entrada de estas cargas positivas hacen que el valor negativo del interior de la célula *en la región estimulada*, disminuya rápidamente hacia la positividad. La segunda fase del potencial de acción ocurre por la apertura retardada de canales potásicos que hacen que este ion salga de la célula (recordemos que normalmente los iones de $K^+$ están mucho más concentrados al interior que al exterior), contribuyendo así a una mayor despolarización (la falta de polarización significa la ausencia de una diferencia de potencial, o sea, un valor cercano o igual a cero voltios) de la membrana, pero también a una inactivación de los canales de sodio. Este último fenómeno ya anuncia la repolarización membranal.

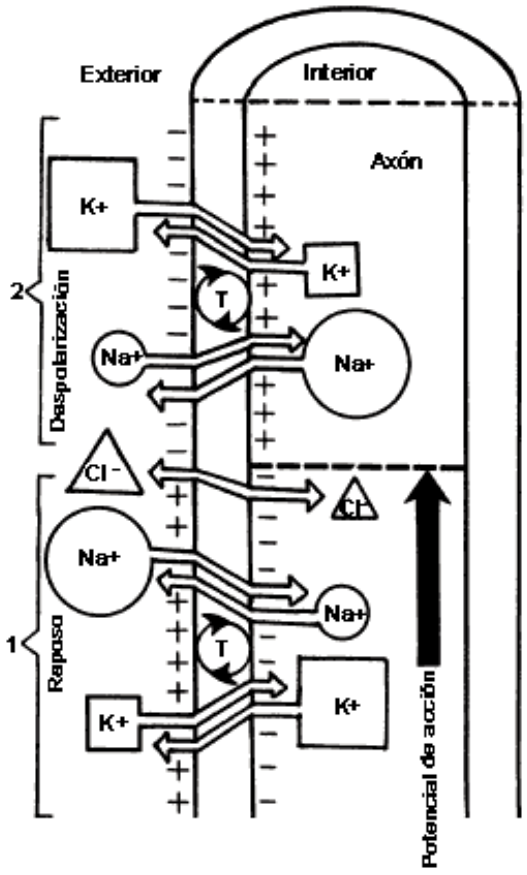



**FIGURA IV.I.** ***El potencial de acción: bases iónicas. Aquí se muestra el corte de una fibra nerviosa donde se ilustran las diferencias de concentración de iones dentro y fuera del citoplasma: en estado de reposo (I) el sodio ($Na^+$) tiene mayor concentración fuera de la célula, mientras que el potasio ($K^+$) es más abundante en el interior de la célula. Estas diferencias de concentración iónica producen un desequilibrio eléctrico: el interior de la célula es más negativo que el exterior. Esta electronegatividad, causada por la presencia de canales iónicos y bombas o transportadores (T) que mueven los iones de un lado a otro de la membrana, hace que la célula sea excitable. Cuando llega el impulso nervioso (cabeza de flecha en la porción media de la figura), la***

***polaridad se invierte pues el $Na^+$ entra rápidamente a la célula, al tiempo que sale el $K^+$, produciendo una despolarización: la carga de la membrana pasa de negativa a positiva (2). La repolarización (el retorno al estado de excitabilidad previo o de reposo) se logra cuando las bombas membranales (T), las cuales funcionan por la energía proveniente de la conversión de ATP en ADP, sacan el $Na^+$ y vuelven a introducir el $K^+$ (de nuevo, al estadio ilustrado en I). Éste es el proceso participante en la excitación. En la inhibición el ion cloro ($Cl^-$) desempeña un papel importante, aumentando su concentración intracelular***.

El movimiento de corriente eléctrica alrededor del sitio despolarizado hace que los canales iónicos situados en la vecindad también se activen, produciendo una cascada de excitación membranal, y de esta manera, la propagación del impulso nervioso a todo lo largo de la fibra.

Éste es el mecanismo básico por el que un potencial de acción se produce, el fonema fundamental del cerebro, la letra mayúscula del lenguaje neuronal. Cualquier sustancia que afecte estos procesos puede ser mortal. Existen venenos que deben su acción mortífera justamente a sus acciones sobre estas etapas de la producción del impulso nervioso. La tetrodotoxina, extraída de la glándula del pez globo, y la saxitoxina, proveniente de la almeja, bloquean la primera fase del potencial de acción (el aumento de la permeabilidad al $Na^+$). La batracotoxina, producida por glándulas de la piel de una rana sudamericana, produce parálisis por su efecto sobre estos mismos canales, aunque esta vez para activarlos en forma sostenida. Otros venenos de serpiente o alacrán actúan sobre los mismos mecanismos iónicos (es decir, activación, inactivación y sus correspondientes: inactivación de la activación o activación de la inactivación).

*La transmisión neuroefectora*

Ya sea a una glándula, una fibra muscular o una sinapsis, la llegada del impulso nervioso produce una serie de eventos pre, trans y postsinápticos sensibles a la acción farmacológica. Veamos qué sucede en el interior de cada uno de estos compartimientos, para luego examinar sus interacciones.

Al compartimiento presináptico llega el potencial de acción y allí se produce la conversión de la señal eléctrica en señal química, la cual vuelve después a recuperar sus propiedades eléctricas. Es aquí donde, dependiendo del tipo de neurona, las moléculas del neurotransmisor se elaboran, o si lo hacen en el cuerpo neuronal, maduran para su liberación hacia la hendidura sináptica. En este último caso se trata, generalmente, de péptidos que se sintetizan en el soma y que son transportados por el *flujo axonal* (el movimiento de sustancias a través del axón) anterógrado (hacia la periferia) hasta la terminal sináptica. Las sustancias que se transportan *hacia* el soma neuronal lo hacen por flujo axonal retrógrado.

El neurotransmisor puede almacenarse en *vesículas sinápticas*, pequeños reservorios globulares que contienen receptores en su pared exterior y permiten que el neurotransmisor se libere en sitios específicos de la terminal presináptica. Se ha hecho la analogía de la terminal presináptica como un espacio donde las vesículas sinápticas, así como las mitocondrias y otras estructuras subcelulares, están flotando. Sólo en un lugar determinado de este espacio se localizan los sitios por donde el neurotransmisor puede liberarse hacia el exterior. Como si las vesículas fueran huevos que sólo pudieran acomodarse en los huecos de sus cajas, que se encuentran en el piso de este espacio. Y sólo a través de los huecos de estas cajas se puede descargar el contenido hacia el exterior. En este caso, los huecos tienen receptores que reconocen los componentes de la cáscara del huevo.

La presencia de estas vesículas y de receptores en sus membranas, y de moléculas de el neurotransmisor significa que existe todo lo necesario en el interior de la terminal para sintetizar todos estos componentes, y de mecanismos para la regulación de esta síntesis y de la liberación sináptica. La terminal presináptica tiene *autorreceptores* que le informan sobre los niveles del neurotransmisor en el exterior de la terminal. Si sus niveles son elevados, la terminal puede fabricar o liberar menos. Si éstos son bajos, puede hacer lo contrario. La activación, pues, de los autorreceptores puede tener efectos de estimulación o, generalmente, de inhibición de la liberación sináptica. La membrana de la terminal presináptica también posee moléculas transportadoras del mismo neurotransmisor que ellas liberan. Es un mecanismo de recaptación que sirve no sólo para ahorrar neurotransmisor al reutilizarlo, sino también contribuye a limitar sus efectos postsinápticos.

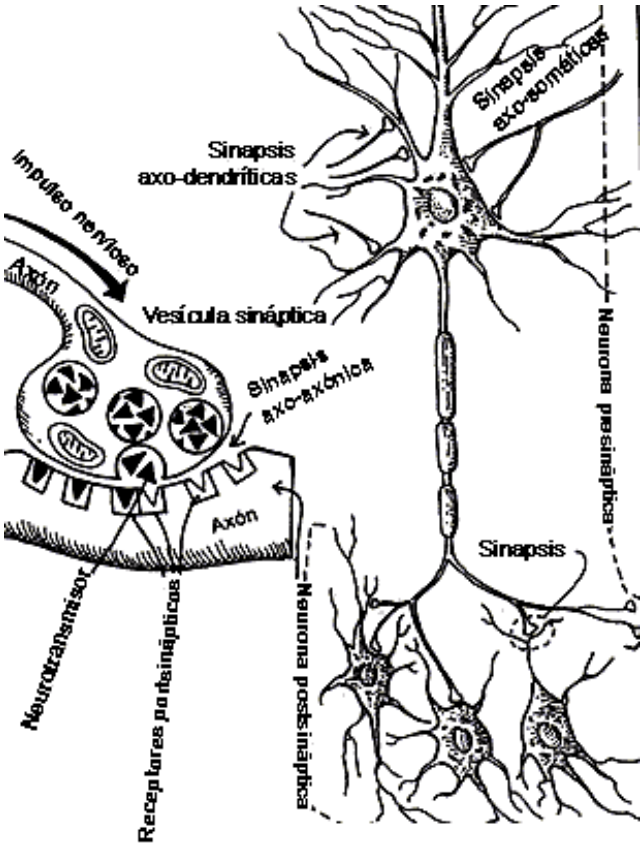



**FIGURA IV.2.** ***La sinapsis. Es el sitio donde una célula nerviosa se comunica con otro. Aquí se ilustran los sitios posibles de contacto: en el cuerpo celular (sinapsis axosomáticas), en las dendritas (sinapsis axodendríticas) o en el axón mismo, como en las sinapsis axoaxónicas (figura de la izquierda). El impulso nervioso, al llegar a la sinapsis, provoca la liberación del neurotransmisor a partir de vesículas sinápticas, que actúa en los receptores postsinápticos.***

Cuando el potencial de acción llega a la sinapsis, se produce la entrada del ion calcio ($Ca^{2+}$), que hace que las vesículas se fusionen con la membrana celular y liberen su contenido al exterior. Este proceso se conoce como *exocitosis*. Normalmente hay vesículas que están liberando neurotransmisor todo el tiempo, produciendo los llamados potenciales miniatura en la postsinapsis. Lo que hace el potencial de acción, mediante o ayudado por el aumento de calcio intracelular, es provocar la liberación del contenido de cientos de vesículas al mismo tiempo.

Junto con el neurotransmisor se liberan otras sustancias proteicas que también contribuyen a los efectos postsinápticos, quizá con una acción cuya duración es mucho más prolongada que la del neurotransmisor mismo, probablemente con efectos tróficos sobre otras células (los efectos tróficos son aquellos que favorecen la sobrevivencia, la diferenciación y el crecimiento celular).

Como en el caso del potencial de acción, existen fármacos cuyos efectos se deben a estos mecanismos. Así, todas las sustancias que interfieran con la entrada de calcio a la terminal presináptica (porque actúan sobre los canales iónicos de este ion) se comportarán como antagonistas de la liberación del neurotransmisor. Todas aquellas drogas que estimulen autorreceptores inhibitorios harán lo mismo. Y a la inversa, los fármacos que aumenten la entrada de calcio o inhiban los autorreceptores, producirán una estimulación de la liberación del neurotransmisor.

**EL COMPARTIMIENTO POSTSINÁPTICO**

Cuando el neurotransmisor liberado por la presinapsis alcanza la membrana postsináptica se combina con receptores específicos allí localizados. Entonces pueden suceder tres cosas: *a*) aumentar la permeabilidad a cationes (usualmente el $Na^{+}$, a veces el $Ca^{2+}$), lo que produce una *despolarización*, llamado *potencial postsináptico excitador* (PPSE) o, en el caso del músculo esquelético, *potencial de placa motriz; b*) aumentar la permeabilidad membranal a aniones (moléculas cargadas negativamente, como el cloro), lo que producirá una

estabilización del potencial de membrana o incluso una *hiperpolarización*, es decir, un *potencial postsináptico inhibidor* (PPSI). En otras palabras, el potencial de reposo conservara sus valores normalmente negativos o incluso los aumentará (véase la figura IV.I.); y *c*) aumentar selectivamente la permeabilidad a iones de $K^+$. Este aumento de la permeabilidad provoca que el $K^+$ *salga* de la célula (pues es allí donde se encuentra más concentrado), lo que conduce a una hiperpolarización o estabilización de la membrana, o sea, a un PPSI. De esta manera, un neurotransmisor puede excitar la membrana postsináptica (generando un PPSE) o inhibiría (con un PPSI).

Mucho de lo que conocemos sobre la sinapsis lo hemos averiguado gracias al estudio de la unión neuroneuromuscular, llamada también placa motriz, esto es, el sitio donde el nervio hace contacto con el músculo; el neurotransmisor que allí se libera es la acetilcolina. Sabemos que justo en este sitio existe una acumulación de receptores de esta sustancia. La ocupación del receptor muscular da lugar a la contracción de las fibras musculares. El bloqueo del mismo produce parálisis. En la actualidad sabemos que el nervio motor no sólo produce contracción muscular, sino que también provee al músculo de factores necesarios para su conservación (factores tróficos). En ausencia de ambos el músculo se atrofia (las fibras musculares van muriendo) en forma irreversible.

Como vemos, los efectos netos producidos por un neurotransmisor se deben a flujos jónicos pasivos, de acuerdo con los gradientes de concentración de los mismos. Los cambios de la permeabilidad de los canales a través de los cuales estos iones se desplazan están regulados por *receptores* especializados que se localizan en la membrana postsináptica. Existen muchos tipos de receptores. Los que hemos mencionado hasta ahora se conocen como receptores *ionotrópicos*, por su afinidad o relación con iones. Existen otros receptores llamados *metabotrópicos*, por tener relación con el metabolismo celular, es decir, con moléculas presentes en el interior del compartimiento postsináptico encargados de funciones intracelulares (versus las puramente membranales de los ionotrópicos). Frecuentemente, la ocupación de estos receptores da lugar a movilización del calcio, el cual activará diversas enzimas. Esto lo detallaremos más adelante.

Cuando decimos receptor nos referimos a proteínas. Se trata de moléculas compuestas por cadenas de aminoácidos que forman enlaces entre sí. Al establecer estos enlaces se crean cavidades y protuberancias, que pueden constituir receptores para sustancias que tengan la forma correspondiente (como un listón que se dobla sobre sí mismo varias veces). Es como si el neurotransmisor fuera una llave que pudiera abrir o cerrar una cerradura, y ésta sería una proteína que acepta sólo un tipo de llave. Si la llave adecuada entra bien en la cerradura, ésta podrá activarla. Si esta llave sólo entra un poco, impedirá que otra llave entre y, por tanto, actuará como un antagonista.

Recientemente se ha observado que los receptores ionotrópicos se organizan en familias de proteínas con semejanzas estructurales y pequeñas diferencias que les permiten interactuar con diferentes transmisores. En esta familia encontramos los receptores a la acetilcolina, al γ- aminobutirato (GABA), a la glicina y a otros aminoácidos que veremos en detalle más adelante.

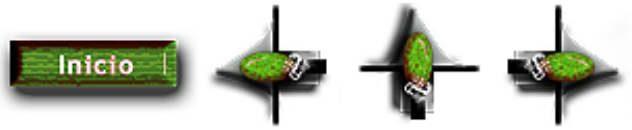
El neurotransmisor termina su efecto cuando su concentración disminuye. Esto puede lograrse por la recaptación del neurotransmisor en la terminal presináptica, como habíamos visto, por ataque enzimático a nivel de la hendidura sináptica o por su captación por las células gliales, que consideraremos como parte del tercer compartimiento sináptico: el transináptico.

**EL COMPARTIMIENTO TRANSINÁPTICO**

Consideramos este compartimiento como el espacio formado por la glía y el medio extracelular. El espacio extracelular contiene, además de los iones que mencionamos, otras sustancias, como hormonas, factores tróficos, péptidos, etcétera.

En sus membranas la glía contiene receptores para todas estas sustancias, así como transportadores que pueden captarlas activamente hacia el interior de la célula, donde serán metabolizadas. Además, la glía secreta sustancias que permiten a las neuronas crecer y extender sus terminaciones (factores tróficos y trópicos, respectivamente) hacia el espacio extracelular. La glía se encarga también de formar cicatrices, en casos de lesión y desempeña un papel importante en funciones inmunológicas en el interior del sistema nervioso. Finalmente, la glía contribuye con la función de barrera hematoencefálica. En la actualidad conocemos pocas drogas que actúen *específicamente*

con las células gliales. Sabemos, por el contrario, que existen enfermedades que afectan exclusivamente a esta población celular, y son tan graves como las correspondientes a las neuronas (la esclerosis múltiple es una de ellas). El día que descubramos sustancias que sean específicas para este tipo de células, podremos actuar contra padecimientos como los tumores gliales o interferir con la cicatrización anormal que puede ocurrir en casos de traumatismos al sistema nervioso.



# V. LOS NEUROTRANSMISORES

DEFINIMOS A UN NEUROTRANSMISOR como una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos.

Aquí tenemos que imaginar las posibilidades de un neurotransmisor. La sustancia es capaz de estimular o inhibir rápida o lentamente (desde milésimas de segundo hasta horas o días), puede liberarse hacia la sangre (en lugar de hacia otra neurona, glándula o músculo) para actuar sobre varias células y a distancia del sitio de liberación (como una *hormona*), puede permitir, facilitar o antagonizar los efectos de otros neurotransmisores. O también puede activar otras sustancias del interior de la célula (los llamados *segundos mensajeros*, véase la figura VII.2, p. 113) para producir efectos biológicos (p. ejem., activar enzimas como las fosforilasas o las cinasas). Y además, una misma neurona puede tener efectos diferentes sobre las estructuras postsinápticas, dependiendo del tipo de receptor postsináptico presente (p. ejem., excitar en un sitio, inhibir en otro e inducir la secreción de una neurona en un tercero).

Para todas estas posibilidades se han usado términos como el de neuromodulador, neurorregulador, neurohormona o neuromediador. Aunque el uso de términos diferentes puede ayudar a definir acciones y contextos de comunicación intercelular, aquí utilizaremos el de neurotransmisor, pues hablamos simplemente de intercambio de información, de *transmisión* de señales, de uniones funcionales entre células.

¿Cómo se reconoce a un neurotransmisor? ¿Cómo saber que una neurona produce una sustancia que afecta a otra? Los criterios para identificar a una sustancia como neurotransmisor son semejantes a los que mencionamos cuando hablamos del sistema nervioso autónomo (básicamente, la acetilcolina y adrenalina). Antes de tratar estos puntos es necesario decir que las técnicas de las que actualmente disponemos para abordar estos problemas siguen siendo relativamente burdas. Querríamos saber lo que sucede en una fracción de la célula que mide millonésimas de milímetro y los instrumentos que tenemos sólo detectan porciones más grandes. A medida que estos instrumentos se acercan más a lo pequeño, requieren que el objeto a examinar sea lo más puro (o concentrado) posible, si es que queremos distinguirlo de otros objetos (o moléculas) igualmente diminutos. Ya sea con electrodos pequeñísimos o con procedimientos de purificación y enriquecimiento de "jugos" cerebrales, estamos alterando la forma y funciones originales. A pesar de estas limitaciones, ha sido posible averiguar muchos elementos de la función sináptica. Se han utilizado técnicas de citoquímica y de fraccionamiento subcelular con bastante éxito, las cuales han permitido aislar estos componentes y así estudiarlos. Recordemos nuevamente los criterios:

*a*) Se debe demostrar la presencia del transmisor en las terminales presinápticas y en las neuronas de donde estas terminales provienen.

Hay varios implícitos en estas condiciones. Veamos algunos de ellos.

Si decimos que una sustancia debe estar presente en algún sitio, significa que su *distribución* y *concentración* son particulares. Varios transmisores fueron descubiertos al detectarlos en el tejido nervioso en concentraciones particularmente elevadas. Se pensó que si se concentraban tanto en un solo sitio, algo tendrían que ver con la función de tal sitio. Si decimos que allí se localiza y concentra, entonces pensaríamos que la sustancia en cuestión también debería producirse (sintetizarse) en la neurona que suponemos libera ese transmisor. Ésto quiere decir que también tendríamos que identificar los componentes celulares necesarios para su fabricación (enzimas, precursores, metabolitos, etc.), para su transporte (si es que se producen en el soma neuronal para ser liberados a nivel de las terminales) y para su procesamiento una vez liberados (en este caso, la recaptura del neurotransmisor, que constituye uno de los mecanismos de inactivación).

Finalmente, si seccionamos o lesionamos una vía o núcleo neuronal, esperamos que el transmisor en cuestión desaparezca del sitio donde se encuentran sus terminales.

*b)* El transmisor debe liberarse de la terminal presináptica por estimulación nerviosa. Aquí se incluyen los procesos necesarios para esta liberación, como la existencia de transportadores del transmisor desde el citoplasma

al sitio de liberación, lo cual implica a moléculas que interactúan con el esqueleto celular (una red de estructuras que dirige el tránsito de sustancias al interior de la célula) y otras que permiten que la membrana celular pueda abrirse para expulsar el neurotransmisor: Sabemos que para que estos procesos se realicen es necesario el calcio, y por lo mismo, los canales iónicos por los cuales este ion penetra a la terminal.

*c*) Identidad de acción. Ésta ha sido considerada el criterio principal para tratar a una sustancia como neurotransmisor. Podemos enunciarlo de otra manera: los efectos de la sustancia en cuestión, cuando ésta se aplica al sitio de estudio, deben ser idénticos a aquellos producidos por la estimulación de la terminal presináptica.

El investigador pretende demostrar que la sustancia propuesta como transmisor produzca los mismos cambios iónicos que la estimulación sináptica directa; (sea con electricidad o químicos). Sin embargo, este tipo de estudios requiere registrar intracelularmente la terminal o neurona postsináptica por largo tiempo e, idealmente, contar con una sustancia que antagonice específicamente al transmisor natural. Si el antagonista bloquea los efectos tanto de la estimulación eléctrica como los de la sustancia en cuestión, a dosis semejantes, entonces podremos decir que existe identidad de acción.

Al aplicar diversas técnicas de marcado neuroquímico se han identificado vías nerviosas que tienen neurotransmisores específicos, a partir de neuronas que los sintetizan y envían sus proyecciones hacia lugares distantes del sistema nervioso. Gracias a técnicas que utilizan anticuerpos dirigidos a las enzimas de síntesis de los diversos neurotransmisores, los cuales se conjugan con otras sustancias que fluorescen o que se colorean, se ha podido determinar el curso de las fibras de estas neuronas. En la figura V.I. se ilustran algunas de ellas.

Estudios recientes indican que una misma terminal puede contener varios tipos de transmisores, los cuales pueden liberarse juntos o independientemente.

Un ejemplo de identificación de un transmisor lo constituye la acetilcolina en la unión nervio-músculo. La estimulación del nervio motor libera acetilcolina; existen los mecanismos para su síntesis, almacenamiento y recaptura a nivel de la terminal; el músculo contiene receptores específicos para la acetilcolina; los efectos de la estimulación nerviosa o los de la aplicación externa de esta sustancia dan lugar a los mismos cambios iónicos a nivel de la fibra muscular (la postsinapsis, en este caso) y existen las enzimas necesarias para su metabolismo. En el caso del SNC el problema se complica por la gran densidad de neuronas y sobre todo de terminales, además del factor que mencionábamos de coexistencia de varios transmisores en la misma terminal. A pesar de estas limitaciones, existen pruebas acerca de varias sustancias que permiten que las consideremos como neurotransmisores centrales. Hagamos una revisión de las principales.

**ACETILCOLINA**

Ya vimos el papel que tuvo la acetilcolina en la transmisión neurohumoral (los experimentos de Loewi en los años 20). A pesar de que conocemos esta sustancia desde hace mucho tiempo, no se le ha podido investigar en detalle, a nivel central, por falta de técnicas adecuadas. Está bien establecido que la acetilcolina es el transmisor a nivel de la unión neuromuscular y en muchas áreas del SNA. La distribución y concentración de la acetilcolina en el SNC hizo pensar que también allí podría tener una función. Y finalmente, el efecto neurológico de varias drogas que se sabía interactuaban con la acetilcolina sugería que se podría tratar de un transmisor. En los años 50, John Eccles y sus colaboradores demostraron que un tipo particular de neurona de la médula espinal, la célula de Renshaw, era sensible a antagonistas colinérgicos y a la misma acetilcolina. La célula de Renshaw es inervada por motoneuronas (las neuronas que excitan fibras musculares), así sabemos que en esa sinapsis se libera acetilcolina (recordando el llamado *Principio de Dale*, que postula que una neurona libera el mismo neurotransmisor en todas sus terminales). Hasta ahora es de los pocos ejemplos de sinapsis centrales donde se reúnen casi todos los criterios necesarios para considerar a esta sustancia como neurotransmisor, a pesar de que se ha demostrado que la acetilcolina se encuentra en otras áreas del SNC y que muchas regiones cerebrales son sensibles a esta sustancia.

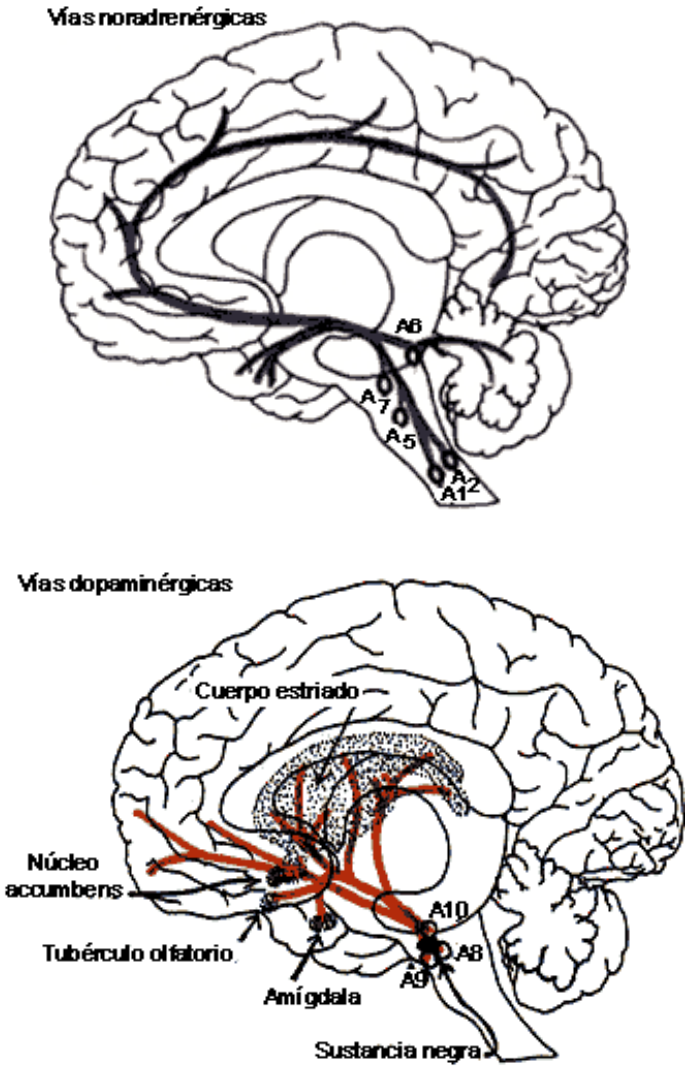


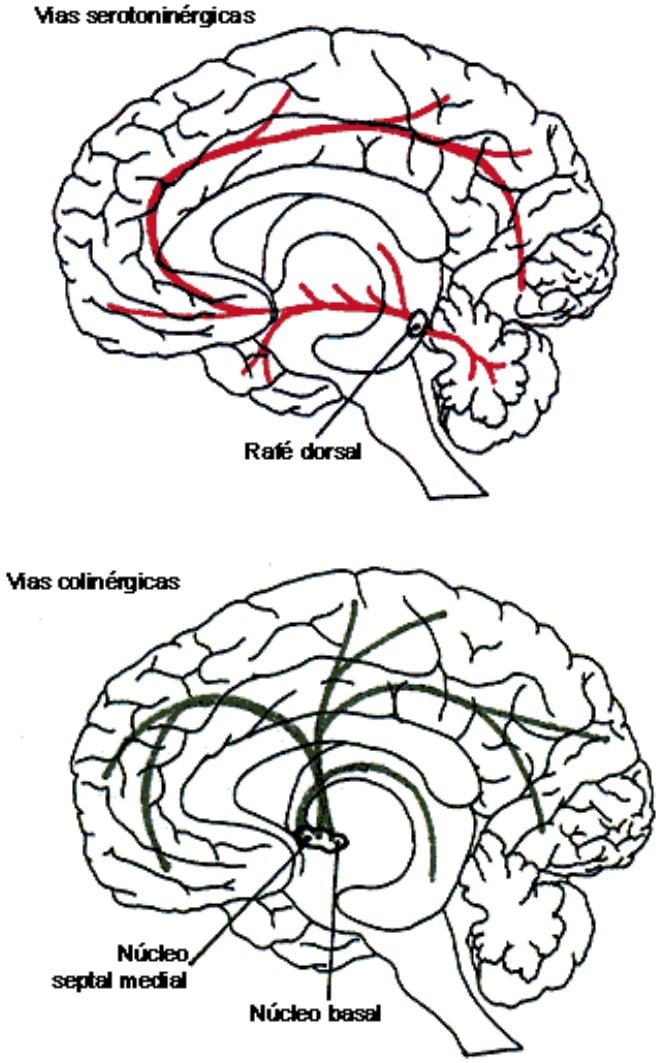

**FIGURA V.IA.** ***Las vías de los neurotransmisores: noradrenérgicos (en azul) y dopaminérgicos (en amarillo). Las letras A indican la localización de grupos neuronales que sintetizan el neurotransmisor***.

La acetilcolina se elabora a partir de la colina, cuyo origen en general es la dieta, y de la acetil-coenzima A, que proviene de la glucosa a través de varios pasos metabólicos que ocurren en las mitocondrias. La enzima que une estas dos moléculas para producir acetilcolina es la colina- acetiltransferasa (véase la figura V2.). Las enzimas que destruyen a la acetilcolina se llaman acetilcolinesterasas. Se ha visto que existen varias colinesterasas, y que diversas áreas cerebrales pueden contener niveles diferentes de ellas.

## VÍAS COLINÉRGICAS CENTRALES

La primera vía colinérgica demostrada a nivel del SNC fue la que se forma con fibras colaterales del axón de las motoneuronas espinales (llamadas colaterales recurrentes, porque salen del mismo axón y retornan en dirección al cuerpo neuronal) hacia la célula de Renshaw. Esta célula, al activarse por estas recurrentes, inhibe a la motoneurona, constituyendo así un circuito de retroalimentación negativa. A niveles superiores ha sido más difícil hacer los mapas de las vías colinérgicas, por la ausencia de marcadores de las mismas. Hace años se utilizaron técnicas histoquímicas para hacer que la acetilcolinesterasa reaccionara con ciertos colorantes, y así señalar su presencia. Actualmente se utilizan anticuerpos contra la enzima que participa en la síntesis de la acetilcolina, la colina-acetiltransferasa, asociados a otras moléculas que pueden marcarse para ser vistas por microscopía. La inervación colinérgica central se distribuye ampliamente, sea por medio de *interneuronas* (neuronas contenidas en un núcleo, y que no envían sus prolongaciones axónicas fuera de él) o por vías largas que se ramifican. Entre estas últimas están las fibras que nacen del núcleo basal de Meynert (llamado magnocelular en la rata), localizado a lo largo de la porción basal del cerebro anterior y que, por una parte, envía prolongaciones a la corteza cerebral en

forma difusa y, por la otra, a grupos de neuronas situados en el tallo cerebral que se proyectan hacia estructuras como el tálamo, la formación reticular y los núcleos cerebelosos y vestibulares, además de hacia varios nervios craneales (como el vago, del que ya hablamos).




**FIGURAV.IB.** ***Las vías de neurotransmisores: serotoninérgicos (en rojo) y colinérgicos (en verde). Se indican los principales núcleos de origen de dichas vías.***

Existen neuronas que responden a la acetilcolina en muchas partes del cerebro, y de acuerdo con la región que se estudie, este neurotransmisor puede tener efectos excitadores o inhibidores. Los receptores colinérgicos han sido divididos en dos tipos: los *muscarínicos* y los *nicotínicos*. Estos términos se refieren a los efectos de la muscarina, sustancia proveniente de un hongo (Amanita muscaria) que tiene efectos similares a los de la nicotina, contenida en el tabaco, y de la acetilcolina. La muscarina, en general, estimula los receptores colinérgicos, mientras que la nicotina primero los estimula y después los bloquea.

*Los receptores colinérgicos*

Como vimos, existen dos familias de receptores colinérgicos: los muscarínicos y los nicotínicos. Hasta la fecha, se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos (que llamaremos $M_1$ a $M_5$). La ocupación de todos ellos produce respuestas relativamente lentas (de 100 a 250 milisegundos de duración), mediadas directamente por receptores ionotrópicos (canales de $K^+$, $Ca^{2+}$ o $Cl^-$) o por segundos mensajeros (la familia de proteínas G). Dependiendo del tipo celular participante, se obtendrán respuestas excitatorias o inhibitorias. La identificación de estos subtipos de receptor ha sido posible gracias a que se cuenta con antagonistas de algunos de ellos, y a técnicas de biología molecular por medio de las cuales se han aislado cadenas de aminoácidos particulares de

cada subtipo.

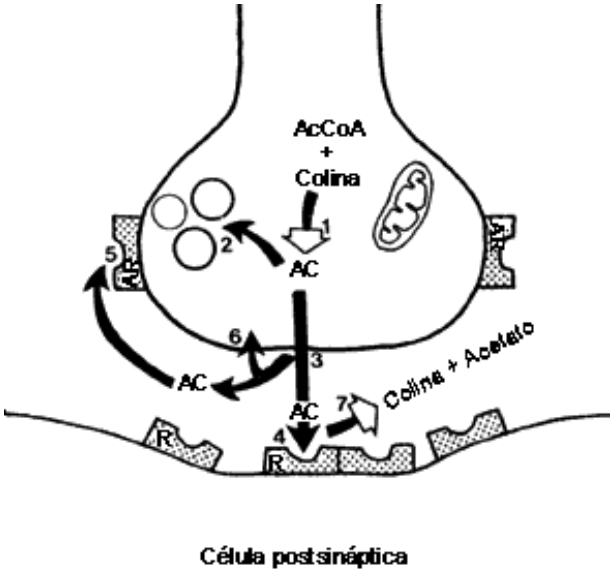



**FIGURA V.2.** ***La sinapsis colinérgica. Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera acetilcolina. El neurotransmisor proviene de la conversión del aminoácido precursor: la colina, junto con la acetil-coenzima A (AcCoA), a través de la enzima colina-acetilasa (I), hacia acetilcolina (AC). Esta puede almacenarse en vesículas (2) o liberarse directamente (3). Una vez fuera de la terminal sináptica, la acetilcolina puede ocupar sitios receptores (R) en otra célula (4), en ella misma —autorreceptores, AR—(5), recaptarse (6) o metabolizarse —por colinesterasas—(7) hacia colina y acetato.***

Habíamos mencionado la utilidad que tuvo el axón gigante de calamar en los estudios sobre la generación y la conducción del impulso nervioso. En el campo de la transmisión colinérgica se tuvo la suerte de contar con otra preparación marina para investigar, esta vez, el receptor colinérgico. Se trata de la llamada electroplaca. Se encuentra en peces y anguilas eléctricas y corresponde a la placa neuromuscular de los vertebrados. En este caso, el nervio motor también libera acetilcolina, la cual interactúa con su receptor. Sólo que en lugar de producirse una contracción muscular, hay una descarga eléctrica. En estos animales las descargas sirven no sólo para defenderse o atacar, sino también para comunicarse y para marcar territorios. La gran ventaja que ofrecen estas electroplacas es su abundancia de receptores colinérgicos. Y gracias a esta abundancia se pudieron obtener preparaciones ricas en receptor en las cuales estudiar su estructura y función. A partir de experimentos bioquímicos y electrofisiológicos se ha visto que la acetilcolina puede liberarse no sólo a partir de vesículas sinápticas, sino también directamente del citoplasma de la terminal. El grupo de Y. Israel, en Francia, ha descrito la presencia de una proteína citoplásmica que se encarga de liberar la acetilcolina al medio extracelular. La han llamado *mediatóforo*.

En cuanto al receptor nicotínico, aislado del órgano eléctrico, se ha podido marcar y aislar por el descubrimiento de sustancias contenidas en venenos de cobras de la India (bungarotoxina). Gracias a ellos, y a técnicas inmunológicas, se han identificado al menos cuatro subtipos de receptor, de acuerdo con su localización en el organismo.

*Mecanismos y funciones colinérgicas*

Se ha relacionado a la acetilcolina con funciones mnésicas (las ligadas a la memoria), así como en la transmisión del dolor, el calor y los sabores. También en la regulación de los movimientos voluntarios y el control del ciclo sueño-vigilia. Muchas de las pruebas que originaron estas hipótesis funcionales se obtuvieron por el uso de agonistas (sustancias que imitan el efecto de la sustancia en cuestión) y antagonistas colinérgicos. Por ejemplo, la oxotremorina y la arecolina, agonistas muscarínicos, producen temblor que se bloquea con atropina, antagonista

muscarínico por excelencia. La nicotina también produce temblor, pero no puede antagonizarse con atropina. Esto sugiere que ambos tipos de receptor (muscarínico y nicotínico) participan en el temblor. También se ha visto que microinyecciones de agonistas colinérgicos en el tallo cerebral pueden afectar el ciclo sueño-vigilia. De estos aspectos funcionales hablaremos más adelante, cuando tratemos las drogas utilizadas en la enfermedad de Parkinson y de fármacos que inducen sueño (los hipnóticos).

En ciertas enfermedades neurológicas, claramente se han identificado anticuerpos contra el receptor colinérgico del músculo esquelético, como en casos de pacientes con *miastenia gravis*. En otros padecimientos cerebrales, el papel de la acetilcolina es menos claro, aunque de acuerdo con los efectos de agonistas y antagonistas, se ha propuesto que participa en padecimientos como la corea de Huntington, y las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. De estas alteraciones hablaremos más adelante.

Mencionemos finalmente, que muchos insecticidas y algunos gases utilizados en situaciones de guerra deben sus acciones a los efectos antagónicos irreversibles de la acetilcolinesterasa.

**NORADRENALINA Y ADRENALINA**

Estás sustancias pertenecen al grupo de las *catecolaminas,* que también incluyen a la dopamina.

*Las catecolaminas*

Antes mencionamos que en el SNA han sido utilizados los extractos de glándula suprarrenal para producir respuestas fisiológicas (de allí el término adrenalina). No fue sino hasta 1946 cuando se identificó el verdadero transmisor de los nervios de la división simpática del SNA: la noradrenalina.

A diferencia de la acetilcolina, las catecolaminas muestran una distribución bastante desigual en el sistema nervioso, es decir, hay áreas donde son muy abundantes y en otras son muy escasas.

En los años 60, dos grupos de investigadores suecos descubrieron que si se exponían tejidos nerviosos congelados al vapor de formaldehído caliente (entre 60 y 80°C) se lograba que las catecolaminas emitieran fluorescencia. De esta manera, por primera vez en la historia de la neurotransmisión, se pudo avanzar en la delimitación de vías y en aspectos morfológicos de las neuronas catecolaminérgicas. Se vio que una sola neurona podía tener terminales hasta de 10 a 20 cm de distancia del soma, y que éstas mostraban varicosidades (al microscopio aparecían cómo un rosario) ricas en fluorescencia.

Estudios más detallados mostraron después, que las tres principales catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) se distribuían en forma diferente en el interior del sistema nervioso, y que en ciertas áreas eran más abundantes unas que otras.

Actualmente conocemos con bastante detalle cómo se forman las catecolaminas en el interior del cerebro, en las células cromafines (de la glándula suprarrenal) y en los nervios y ganglios del sistema simpático. A partir del aminoácido *l- tirosina*, la enzima tirosina-hidroxilasa (TH) lo convierte en DOPA (dihidroxifenilalanina) y ésta se transforma, por la DOPA-descarboxilasa, en dopamina, ésta a su vez puede transformarse, en aquellas células que contengan la enzima dopamina-β- hidroxilasa (DBH), en noradrenalina. La noradrenalina puede convertirse en adrenalina por otra transferencia de metilos, a cargo de la fenil-etanol-amina-N-metiltransferasa (PNMT). La noradrenalina, a su vez, inhibe a la tirosina-hidroxilasa, funcionando así como señal de interrupción de la síntesis. A este mecanismo se le conoce como "inhibición por producto final". Estas vías metabólicas se ilustran en las figuras V.3 y V.4.

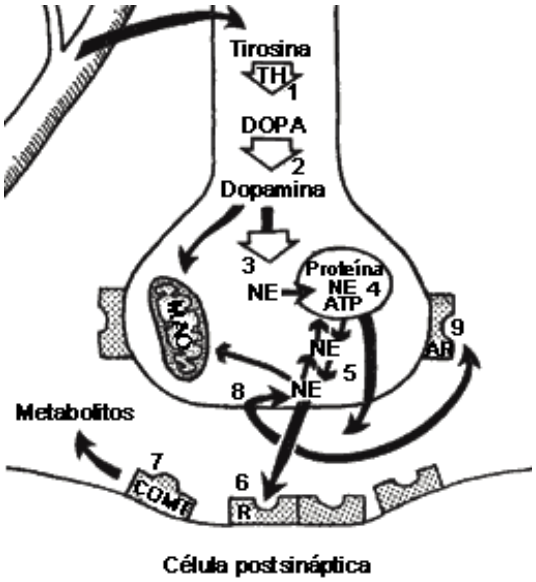



**FIGURA V.3.** ***La sinapsis noradrenérgica. Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera noradrenalina o norepinefrina (NE). El neurotransmisor proviene de la conversión del aminoácido precursor, la tirosina, a través de varios pasos enzimáticos, hasta noradrenalina: la tirosina-hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en DOPA (1); la DOPA- descarboxilasa la convierte en dopamina (2), y la dopamina -β- hidroxilasa en noradrenalina (3). Ésta puede almacenarse junto con otras proteínas sinápticas y con ATP (4) para de allí liberarse, directa o indirectamente (5). Una vez liberado, el neurotransmisor puede ocupar receptores postsinápticos (6), metabolizarse por la enzima catecol -O- metiltransferasa (COMT) (7), recaptarse (8) para su eventual reutilización u ocupar autorreceptores (AR) (9).***

La tirosina-hidroxilasa parece ser el paso limitante de todas estas reacciones. Es decir, se trata del paso enzimático crítico en la síntesis de las catecolaminas. Si queremos aumentar sus niveles, tendremos que aumentar los volúmenes de la enzima. Estos cambios dependen, por un lado, de la cantidad de enzima y del sustrato (la molécula sobre la cual actúa la enzima), de la disponibilidad de los llamados cofactores (como las vitaminas, que funcionan como "ayudantes" de las enzimas) y, por otro, de la intensidad y patrón de activación nerviosa.

Las catecolaminas se almacenan en vesículas que se transportan desde el cuerpo celular hasta las terminales. La liberación del neurotransmisor parece efectuarse no solamente en éstas, sino también en las varicosidades de las fibras catecolaminérgicas. Muchas de esas varicosidades no están asociadas a terminales postsinápticas, por lo que se ha sugerido que puede haber liberación "extrasináptica" del neurotransmisor. Esta liberación podría contribuir a la existencia de niveles cambiantes de catecolaminas en el espacio extracelular, con posibilidad de inducir efectos a distancia y sobre un gran número de estructuras cerebrales. Es lo que se ha llamado "transmisión de volumen" en el sistema nervioso y, aunque aún está sujeto a controversia, se trata de un interesante concepto que podría tener relación con estados cerebrales "difusos" como el sueño, la vigilia o la atención selectiva.

La liberación de catecolaminas se regula por la existencia de autorreceptores en la terminal presináptica, los cuales responden a la concentración del neurotransmisor en la sinapsis. Los nervios adrenérgicos parecen tener varios tipos de autorreceptores. Unos responden a las mismas catecolaminas, mientras que otros lo hacen a diferentes neurotransmisores. Esto agrega posibilidades de regulación del tránsito sináptico y ofrece también oportunidades de intervención farmacológica.

En lo que respecta al metabolismo de las catecolaminas, tanto la dopamina como la noradrenalina se degradan por la monoaminooxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), en ácido homovanílico (HVA) y ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). Ambos metabolitos pueden cuantificarse en el líquido cefalorraquídeo u orina para tener un índice de actividad catecolaminérgica.

Quizás el lector se encuentre un poco abrumado con tantos nombres y detalles. Pero si se quiere entender, al menos un poco, lo que algunas drogas hacen en el cerebro, es mejor tener a la mano la información necesaria. Un

par de ejemplos: a sujetos con Parkinson, que como veremos tienen deficiencia de dopamina cerebral, se les administra no sólo su precursor (la L-DOPA), sino también inhibidores de la descarboxilasa (la enzima que, como acabamos de ver, la destruye), para aumentar su efecto. Los inhibidores de la MAO se utilizan clínicamente como antidepresivos.

*Los receptores adrenérgicos*

Como consecuencia del desarrollo de agonistas y antagonistas catecolaminérgicos específicos se ha podido establecer la existencia de varios tipos de receptores adrenérgicos. Clásicamente se les ha dividido en dos familias: los α y los β- adrenérgicos. Ahora se sabe que al interior de estas familias existen otros subtipos. Así, se conocen hasta la fecha tres tipos de receptores β (1, 2 y 3), cuatro α-1 (A, B, C, y D) y tres α-2 (A, B y C), de acuerdo con sus efectos sobre las llamadas proteínas G, aunque este número puede aumentar. Las proteínas G representan una familia de segundos mensajeros (véase la figura VII.2) que traduce la señal dada por la ocupación del receptor membranal al lenguaje neuronal intracelular a través de la activación o inhibición enzimática. Así tendremos proteínas G estimuladoras y proteínas G inhibidoras.

En el SNC, se ha asociado la presencia de receptores α-1, α-2 y β-1 con neuronas, y los β-2 con la glía y células vasculares.

Los receptores adrenérgicos están sujetos a varios tipos de regulación. Su número puede aumentar o disminuir, lo mismo que su sensibilidad a fármacos (p. ejem., después del uso crónico).

*Vías noradrenérgicas*

Se ha podido determinar la distribución de fibras y cuerpos celulares con contenido catecolaminérgico. Es un sistema de transmisión notable: se origina en áreas muy circunscritas del tallo cerebral y envía ramificaciones a todas las áreas del cerebro, cerebelo y médula espinal que se han estudiado. Esta proyección amplia hace que sus influencias sean generalizadas (véase la figura V.1).

Las principales fibras noradrenérgicas nacen de dos sitios principales del tallo cerebral: el locus coeruleus y el área tegmental lateral.

El locus coeruleus se encuentra en la porción más inferior del tallo cerebral. En el ser humano está constituido por aproximadamente 12 000 neuronas en cada lado del cerebro. Estas neuronas dan lugar a cinco haces de fibras principales, que llegan al tálamo, hipotálamo, hipocampo, bulbo olfatorio, y muchas otras áreas, para eventualmente terminar en la corteza cerebral.

*Neuronas noradrenérgicas*

A partir del momento en que se identificó y aisló la enzima que convierte la noradrenalina en adrenalina (la PNMT), se crearon anticuerpos contra ella para así localizarla en el sistema nervioso. Se encontraron dos grupos principales de neuronas que contienen esta enzima (y que, por tanto, pueden elaborar adrenalina) también a nivel del tallo cerebral inferior y lateral. Estas células están asociadas a centros de regulación autónoma de funciones respiratorias, cardiovasculares y viscerales, por una parte, y por otra, a estructuras hipotalámicas más anteriores.

**DOPAMINA**

Hasta hace relativamente poco tiempo, se pensaba que la dopamina era sólo un producto intermedio del metabolismo de las catecolaminas. Sin embargo, al observarse que la distribución cerebral de la dopamina y la noradrenalina eran francamente diferentes y que la primera era mucho más abundante que la segunda, se le empezó a considerar más seriamente como un neurotransmisor aparte. El refinamiento de las técnicas anatómicas (p. ejem., histofluorescencia) mostró que gran parte de la dopamina cerebral se concentraba en los ganglios basales (véase el capítulo II), concluyendo entonces que esta sustancia podría tener algo que ver con el control del movimiento y patologías como la enfermedad de Parkinson.

La dopamina, como el resto de las catecolaminas, se sintetiza a partir de la l- tirosina, que debe ser transportada hacia el cerebro a través de la barrera hematoencefálica hasta la neurona dopaminérgica. Allí, la enzima tirosina-hidroxilasa la transformará en 1-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), y la DOPA-descarboxilasa a dopamina. Si

queremos aumentar los niveles cerebrales de dopamina es necesario aumentar la concentración de DOPA, que normalmente es bastante baja. No se obtiene tal efecto aumentando los niveles de l- tirosina, que ya de por sí son relativamente elevados.

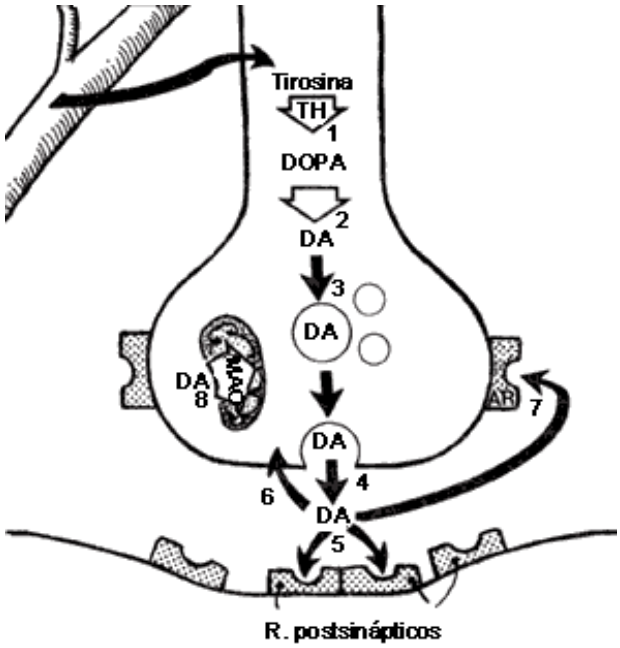



**FIGURA V.4.** ***La sinapsis dopaminérgica. La dopamina (DA) se sintetiza a partir de la tirosina, a través de los mismos pasos enzimáticos que la sinapsis noradrenérgica: la tirosina-hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en DOPA (1); la DOPA-descarboxilasa la convierte en dopamina (2). La DA puede almacenarse (3) para de allí liberarse (4). Una vez liberado el neurotransmisor puede ocupar receptores postsinápticos (5), metabolizarse, recaptarse (6) u ocupar autorreceptores (AR) (7). Dentro de la terminal, la DA puede metabolizarse por la monoamino-oxidasa mitocondrial (8).***

*Vías dopaminérgicas centrales*

Se han descrito tres sistemas dopaminérgicos principales en el cerebro:

*a*) El sistema nigro-estriado, donde los cuerpos celulares se hayan localizados en la sustancia nigra y sus axones proyectan hacia el neoestriado (núcleos caudado y putamen). Se considera parte del llamado sistema extrapiramidal.

*b*) El sistema mesolímbico y mesocortical, que se origina en el área tegmental ventral del mesencéfalo, y envía sus axones hacia estructuras estriatales, límbicas y corticales, y

*c*) El sistema tuberoinfundibular, con fibras relativamente cortas que nacen en el hipotálamo (núcleo arcuato y periventricular) y terminan en la hipófisis (lóbulo intermedio) y la eminencia media.

Existen también interneuronas dopaminérgicas en la retina, el bulbo olfatorio y el hipotálamo.

*Los receptores dopaminérgicos*

Hay varias formas de clasificar a los receptores dopaminérgicos (de hecho a todos los receptores de interés farmacológico). Una de ellas es por su localización: *a*) receptores de las células no dopaminérgicas: por definición, receptores postsinápticos, y *b*) receptores de células dopaminérgicas, también llamados autorreceptores, pues responden al mismo neurotransmisor liberado por la neurona.

Los receptores dopaminérgicos postsinápticos se han clasificado en dos grandes grupos, dependiendo de sus efectos en una enzima llamada adenilato-ciclasa. Esta enzima es parte de la familia de los segundos mensajeros (véase la figura VII. 2), y está encargada de aumentar los niveles intracelulares del adenosín monofosfato cíclico ($AMP_c$), compuesto que sirve para activar sistemas enzimáticos ligados más directamente a los efectos biológicos. Así; los receptores $D_1$ *estimulan* la adenilato-ciclasa, mientras que los $D_2$ la *inhiben*. El receptor $D_1$ es aproximadamente lo veces menos sensible a la dopamina que el $D_2$, y como veremos después, estas diferencias de sensibilidad se correlacionan con la potencia de drogas tranquilizantes.

Ambos tipos de receptores han sido encontrados en las áreas de proyección dopaminérgica, aunque es posible que se localicen en células diferentes. En el estriado la activación de los receptores dopaminérgicos disminuye la actividad de la vía estriado-nigral (la que regresa al sitio de origen de la vía dopaminérgica nigroestriada), constituyendo así un sistema de retroalimentación negativa. Es importante mencionar que la exposición prolongada a agonistas o antagonistas dopaminérgicos puede producir cambios importantes en la sensibilidad del receptor.

En relación con los autorreceptores, éstos pueden existir en cualquier nivel de la neurona dopaminérgica para regular su actividad. Así, los localizados en la región somatodendrítica disminuyen la frecuencia de generación de potenciales de acción, mientras que la estimulación de los autorreceptores a nivel de la terminal sináptica inhibe la síntesis y liberación del neurotransmisor. Ambos tipos de autorreceptores son, en su mayoría, del tipo $D_2$ (por tanto, varias veces más sensibles al neurotransmisor que los $D_1$).

Existen diferencias farmacológicas tanto entre los receptores $D_1$ y $D_2$ como entre los autorreceptores.

Mencionemos, para terminar, que técnicas recientes de neurobiología molecular han permitido identificar *subtipos* de receptor dopaminérgico. Así, se han descrito cuatro subtipos del receptor $D_2$ y dos subtipos del $D_1$. Quizá la lista se extienda en el futuro.

Como veremos después, los receptores dopaminérgicos participan en gran número de efectos farmacológicos, incluyendo los de agentes tranquilizantes, antidepresivos, antiparkinsonianos y estimulantes y en patologías neurológicas y psiquiátricas serias, como la enfermedad de Parkinson ya mencionada, la esquizofrenia y en fenómenos de adicción a drogas.

**SEROTONINA**

Desde el punto de vista histórico, la serotonina (cuyo nombre químico es 5- hidroxitriptamina o 5-HT) ha sido el neurotransmisor que más ha influido en el campo de la neuropsiquiatría. La mayoría de los llamados alucinógenos posee efectos serotoninérgicos, además de cierto parecido estructural con la serotonina misma. Cuando se detectó la presencia de la 5-HT en el cerebro aparecieron las teorías que relacionaban a este neurotransmisor con varias formas de enfermedades mentales.

Aunque existe serotonina en todo el cuerpo, ésta no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que el cerebro produce la propia. La síntesis depende del aporte de un aminoácido, el triptófano, proveniente de la dieta (por lo que sus niveles cerebrales dependen, en parte, de los alimentos). El siguiente paso en la síntesis de serotonina es la hidroxilación (adición de un grupo OH) del triptófano, para dar lugar al 5 -hidroxitriptófano. La enzima responsable de esta reacción es la triptófano hidroxilasa. Existe la p- clorofenilalanina que bloquea justamente a esta enzima, y que ha sido de gran utilidad en investigación. La administración de esta sustancia puede disminuir el contenido cerebral de serotonina en casi 80%. Estas manipulaciones se han hecho para investigar las funciones en las que participa este neurotransmisor, y que estudiaremos más adelante.

La serotonina se obtiene por descarboxilación del 5- hidroxitriptófano, reacción que sucede rápidamente, a medida que el precursor inmediato se encuentra disponible.

La serotonina se metaboliza por medio de la monoaminooxidasa (MAO) y el producto detectable de este catabolismo es el ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

Existen varios mecanismos por los cuales se regula la síntesis, liberación y metabolismo de la serotonina, y varios

de ellos son sensibles a drogas de uso clínico.

*Vías serotoninérgicas centrales*

Por medio de técnicas de histofluorescencia (mismas que se utilizan para la visualización de las catecolaminas) se han podido identificar núcleos serotoninérgicos en el interior del sistema nervioso (véase la figura V.I).

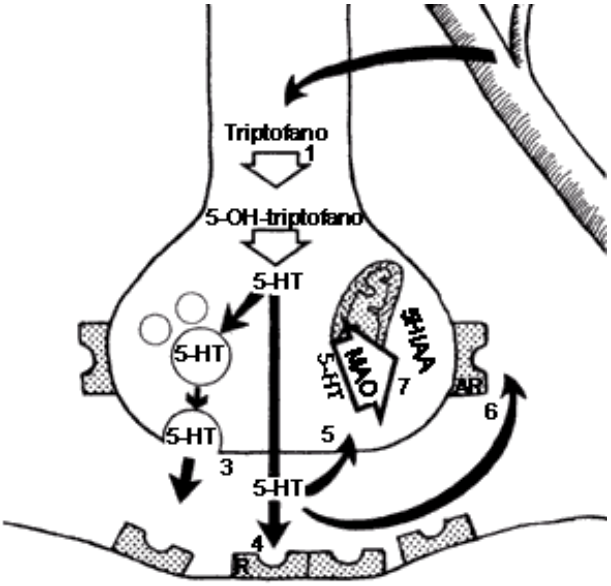



**FIGURA V.5.** ***La sinapsis serotoninérgica. La serotina (5- hidroxitriptamina) (5-HT) se sintetiza a partir del triptófano, el cual se convierte en 5 - hidroxitriptófano por la enzima triptófano-hidroxilasa. La 5-HT puede almacenarse en vesículas (2) y/o liberarse (3). Una vez liberada, puede ocupar receptores postsinápticos (4), recaptarse (5), ocupar autorreceptores (6) o metabolizarse por la MAO mitocondrial (7) hacia ácido 5 - hidroxiindolacético (5HIAA).***

Sin embargo, cuando se aplican a la 5-HT, la sensibilidad de estas técnicas es mucho menor que con las catecolaminas, por lo que ha resultado difícil el mapeo de las fibras serotoninérgicas. Para ello se ha tenido que tratar previamente a los animales con altas dosis de triptófano, además de con inhibidores de la MAO, buscando aumentar al máximo los niveles de la amina.

Así, se ha observado que las células serotoninérgicas se concentran en la parte media del tallo cerebral, agrupándose en nueve núcleos principales, conocidos como *complejo nuclear del rafé*. A partir de estos núcleos nacen fibras que llegan a prácticamente todo el sistema nervioso (ganglios basales, hipotálamo, tálamo, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal). Los núcleos más anteriores (en animales) proyectan hacia las partes más rostrales (hacia adelante), mientras que las más posteriores envían sus fibras hacia las áreas del tallo cerebral y la médula. A través de estas proyecciones, la serotonina participa en el control de los estados de sueño y vigilia, el ánimo, las emociones, el control de la temperatura, la dieta, la conducta sexual, algunos tipos de depresión, conducta suicida y ciertos estados alucinatorios inducidos por drogas.

*Los receptores serotoninérgicos*

La respuesta obtenida después de estimular los núcleos serotoninérgicos puede consistir, por un lado, en una inhibición (hiperpolarización membranal) provocada por aumento de la permeabilidad (conductancia) al $K^+$, o por el otro, en aumento de la frecuencia de disparo (así se le llama al incremento en la ocurrencia de los potenciales

de acción) por *disminución* de la conductancia al $K^+$. A partir de estos estudios fisiológicos y de otros farmacológicos en los que se han empleado diferentes antagonistas, se ha sugerido la existencia de varios subtipos de receptores a la serotonina.

Se han descrito tres tipos principales de receptor: el 5-$HT_1$, el 5-$HT_2$ y el 5-$HT_3$. Y éstos, a su vez, se han subdividido en cuatro subtipos del 5-$HT_1$ (de la A a la D), dos del 5-$HT_2$ (A y B) y, hasta ahora, uno del 5-$HT_3$. De ellos, la mayoría son postsinápticos, pero al menos dos de ellos (el 5-$HT_1$B y el 5-$HT_1$D) pueden ser autorreceptores, modulando la liberación del neurotransmisor. La ocupación de receptores postsinápticos produce sus efectos a través de segundos mensajeros ligados a la fosforilación de moléculas intracelulares y, en algunos casos, por acoplamiento con canales iónicos de calcio.

*Aminoácidos*

El sistema nervioso contiene gran cantidad de aminoácidos extremadamente activos para lograr el funcionamiento neuronal. Durante muchos años no se sabía si estas sustancias eran activas en sí o sólo representaban precursores de proteínas (recordemos que todas las proteínas están hechas de aminoácidos). Ahora sabemos que estas pequeñas moléculas son las principales responsables de la conducción nerviosa rápida en el sistema nervioso.

*Aminoácidos inhibidores: el GABA y la glicina*

El GABA es el neurotransmisor inhibidor predominante del SNC en su parte supraespinal (*grosso modo*, la porción intracraneal). En los años 50 y gracias a técnicas neuroquímicas más sensibles, se observó que el GABA (γ-aminobutirato) no sólo estaba en el cerebro, sino que además era el órgano que más GABA contenía.

El GABA se forma a partir de otro aminoácido también abundante en el cerebro: el 1- glutamato. Paradójicamente, este precursor es, a su vez, neurotransmisor, pero esta vez excitador.

La enzima que hace esta conversión es la glutamato-descarboxilasa (GAD), de la que se han encontrado dos formas diferentes; ambas producen GABA y están codificadas en diferentes genes; sin embargo, no sabemos aún el porqué. La GAD necesita para su funcionamiento de vitamina $B_6$ (fosfato de piridoxal).

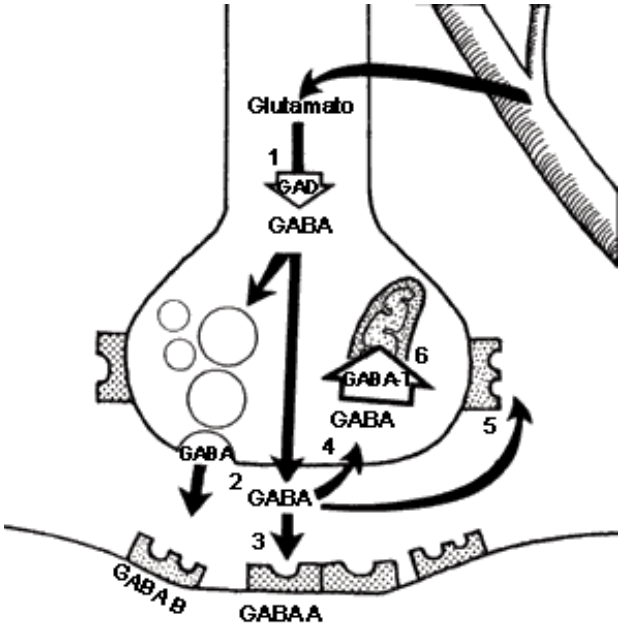


**FIGURA V.6.** ***La sinapsis GABAérgica. El ácido y aminobutirato (GABA) se sintetiza a partir del glutamato a través de una descarboxilasa (1), la glutamato-des-carboxilasa (GAD). El GABA puede liberarse hacia el espacio sináptico directamente o desde almacenes vesiculares (2). Una vez fuera de la terminal, el GABA puede ocupar receptores postsinápticos (3), los cuales se han clasificado en tipo A ($GABA_A$) o el tipo B ($GABA_B$). El aminoácido puede recaptarse (4), ocupar autorreceptores (AR), que usualmente son tipo B (5), o metabolizarse por la transaminasa del GABA (GABA-T) (6).***

El GABA ha satisfecho los criterios requeridos para considerarlo como neurotransmisor en la unión neuromuscular de crustáceos, como el acocil (lo cual resulta una buena indicación de que también puede serlo en mamíferos, porque si no ¿dónde quedaría la evolución?) En esta preparación, el GABA produce los mismos efectos que los de la estimulación del nervio correspondiente y la potencia para inducir inhibición producida por extractos de nervio se correlaciona con el contenido de GABA del extracto. Finalmente, tanto el GABA como la estimulación del nervio producen un potencial inhibitorio (una hiperpolarización) por aumento de la conductancia al cloro. Ambos efectos pueden ser bloqueados por el mismo antagonista, la bicuculina.

Las neuronas GABAérgicas muestran una distribución difusa, lo que sugiere que funcionan como interneuronas. Existen, sin embargo, algunas vías GABAérgicas algo más largas como la estriadonigral y la cerebelo-vestibular.

Existen numerosas sustancias que interactúan con receptores GABAérgicos. Todas las que interfieren con su funcionamiento producen aumento de la excitabilidad cerebral hasta el punto de producir crisis convulsivas.

Sustancias que producen sueño (los barbitúricos), o que se utilizan como ansiolíticos (las benzodiazepinas), actúan en buena parte porque favorecen la transmisión GABAérgica (véase la figura XVIII.I).

Se han descrito dos tipos de receptor del GABA: el $GABA_A$ y el $GABA_B$. El agonista específico para el primero es el muscimol, y el antagonista la bicuculina. Para el receptor $GABA_B$, el agonista específico es el baclofén y el antagonista el faclofén (o el sacloféN). Como dijimos, la ocupación del receptor $GABA_A$ por un agonista produce aumento de la permeabilidad membranal al cloro. En cambio, la activación del receptor $GABA_B$ da lugar a la activación de segundos mensajeros de la familia de las proteínas G.

El otro neurotransmisor inhibidor de importancia, particularmente en el tallo cerebral y la médula espinal, es la *glicina*. Su efecto es similar al del GABA: hiperpolarización (inhibición) por aumento de la conductancia al cloro. Esta inhibición puede ser antagonizada por la estricnina, otra sustancia convulsivante.

*Aminoácidos excitadores: el glutamato y el aspartato*

Estas sustancias se encuentran particularmente concentradas en el sistema nervioso, y ejercen potentes efectos excitadores sobre la actividad neuronal. Durante la última década se ha producido muchísima información relativa a la neurobiología de la transmisión glutamatérgica, gracias al desarrollo de sustancias con propiedades agonistas y antagonistas de los diferentes subtipos de receptor del glutamato. Algunas de ellas se han aislado del reino vegetal y muestran potentes efectos despolarizantes: el ácido quiscuálico, obtenido de semillas, el ácido iboténico, aislado de hongos, y el ácido kaínico, proveniente de algas marinas. Este último es cerca de 50 veces más potente que el glutamato mismo, y su inyección intracerebral produce destrucción selectiva de cuerpos neuronales. Este efecto neurotóxico ha sido utilizado a nivel experimental para inducir lesiones en sistemas de los cuales queremos averiguar su función. Al eliminarlos y estudiar los déficits que aparecen, podemos inferir el tipo de función en los que participan. La ventaja de este tipo de lesiones neuroquímicas sobre las eléctricas (en las que se produce una destrucción localizada mediante corriente eléctrica) radica en que las neurotoxinas afectan únicamente los cuerpos celulares del área, ya que los axones y las fibras nerviosas son relativamente resistentes al kainato, mientras que la corriente eléctrica afecta todos los elementos del área en cuestión. Por otra parte, se ha relacionado esta neurotoxicidad, que induce pérdida neuronal, con la patología de la epilepsia y enfermedades cerebrovasculares. En ambos casos, se ha detectado aumento de la concentración extracelular de glutamato después de crisis convulsivas o accidentes isquémicos (por falta de irrigación sanguínea) o hipóxicos (por falta de oxígeno). Parte de las pruebas de estos hallazgos radican en el uso de antagonistas del receptor del glutamato, que han mostrado proteger a las neuronas de este tipo de patologías.

Finalmente, se ha relacionado al glutamato con un tipo de memoria, representado por el fenómeno conocido como *potenciación a largo plazo*, a nivel de la sinapsis. Todos estos factores han contribuido a estimular la

investigación sobre los aminoácidos excitadores.

Hasta la fecha, se han descrito al menos cinco subtipos de receptor del glutamato. Tres de ellos se han definido por los efectos excitatorios (despolarizantes) de agonistas específicos: N-metil-D-aspartato (NMDA) kainato y quiscualato (o AMPA, el nombre de otro agonista más específico) y por los de sus antagonistas específicos. Un cuarto receptor, el del I-2.-amino-4-fosfonobutirato ($AP_4$) que parece representar a un autorreceptor inhibidor. Y un quinto receptor, activado por el ácido transamino-ciclopentano-dicarboxílico (ACPD) y que constituye un receptor metabotrópico, pues tiene efectos sobre el metabolismo de los derivados fosfatados intracelulares.

Las técnicas modernas de neurobiología molecular han permitido obtener información sobre las características fisicoquímicas del receptor así como de sus interacciones con otras sustancias. Se ha visto, por ejemplo, que la glicina, aminoácido con propiedades inhibidoras (como vimos antes), a concentraciones muy bajas, *facilita* los efectos del NMDA (excitadores), y que drogas como la ketamina (agente anestésico) y la fenciclidina (droga que produce alucinaciones), son antagonistas del receptor al NMDA.

Dada la ubicuidad de los receptores del glutamato, ha resultado difícil establecer con precisión vías nerviosas que utilicen preferentemente a este aminoácido como neurotransmisor; pero existen pruebas de que gran número de fibras cuya estimulación eléctrica produce excitación a nivel de las estructuras a las que proyecta, son de carácter glutamatérgico. El aspartato, otro aminoácido relacionado, podría tener también sus vías específicas, así como efectos particulares y separables de los del glutamato.

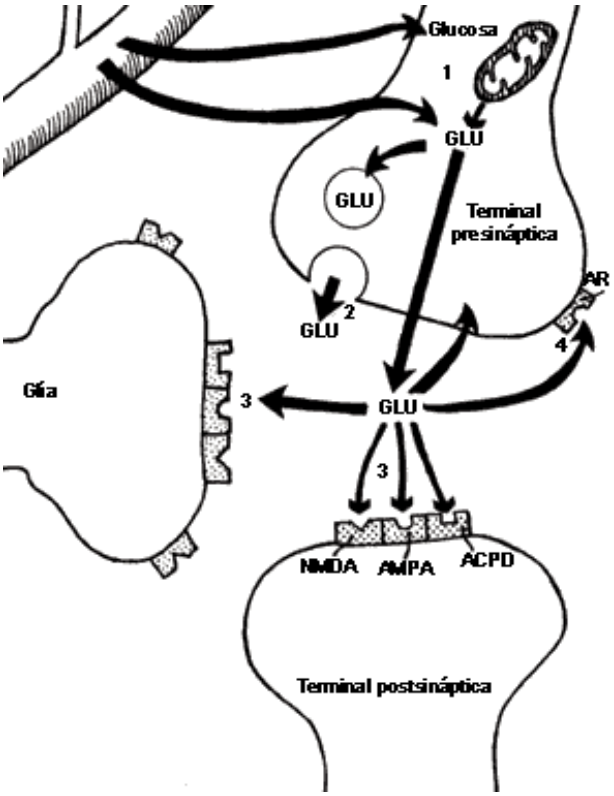



**FIGURA V.7.** ***La sinapsis glutamatérgica. El glutamato (GLU), aminoácido excitador por excelencia, se capta directamente de la sangre y el espacio extracelular o através de glucosa y la conversión metabólica en la terminal presináptica (1). Desde allí puede liberarse directamente o desde almacenes vesiculares (2). El GLU puede ocupar receptores postsinápticos neuronales o gliales (3) de tres tipos diferentes, denominados de acuerdo con la sustancia que interactúa con ellos en forma más específica: los receptores al NMDA (N-metil-D-aspartato), los no NMDA (sensibles al AMPA) y los metabotrópicos, sensibles al ácido transamino-ciclopentano-dicarbixílico (ACPD). El aminoácido también podría interactuar con autorreceptores. (AR) (4).***

**PÉPTIDOS**

Recordemos al lector que un péptido está formado por una cadena de aminoácidos. A su vez, los péptidos forman proteínas. Esta secuencia se controla desde el núcleo de la célula.

Los llamados neuropéptidos constituyen varias familias de moléculas que han mostrado ejercer efectos particulares a nivel del sistema nervioso (aunque muchos de estos péptidos se descubrieron en el intestino). Mencionemos que el sistema gastrointestinal contiene tantas neuronas como el cerebro, las cuales producen los mismos neurotransmisores que las neuronas centrales.

Las neuronas secretoras de péptidos difieren de las productoras de transmisores aminoácidos: estos últimos se forman mediante una o dos reacciones enzimáticas a partir de precursores que provienen, en general, de la dieta. El producto de estas reacciones se almacena en la terminal nerviosa hasta el momento de su liberación. Una vez que ésta ocurre, el transmisor es recaptado por la terminal para ser reutilizado.

A diferencia de estas células, las neuronas liberadoras de péptidos los sintetizan en el cuerpo celular (en los ribosomas) y siempre a partir de precursores mucho más grandes. O sea, a partir de moléculas mucho más largas que el neuropéptido. Estos precursores, o *prohormonas*, son fraccionados después por enzimas específicas, en fragmentos más pequeños, algunos de los cuales serán los neuropéptidos que se liberarán por la terminal (véase la figura X.I. como un ejemplo). Tanto la prohormona como sus fragmentos pueden tener efectos biológicos (y, por tanto, receptores) diferentes. Estos fragmentos se transportan después (por flujo axonal) hasta las terminales, donde se pueden liberar solos o junto con otro neurotransmisor de tipo aminoácido. En esta "coliberación" participa el calcio.

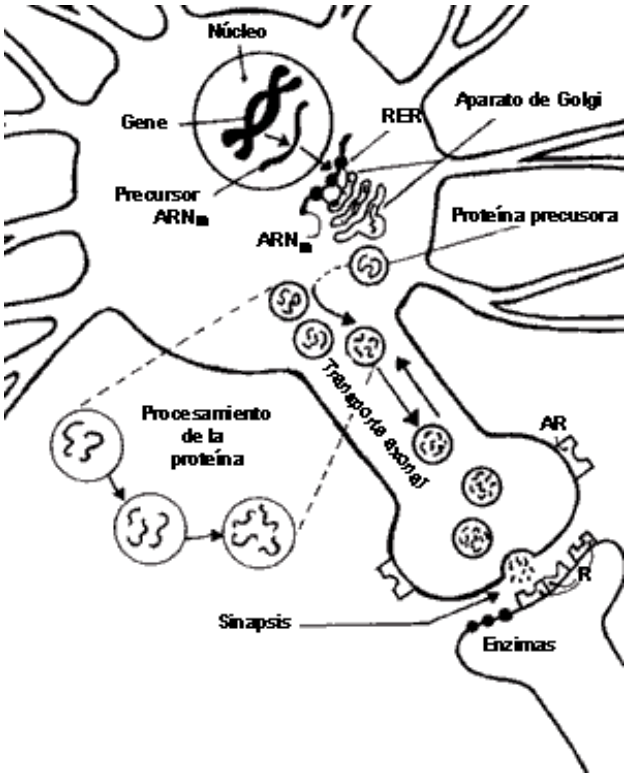



**FIGURA V.8.** ***La sinapsis peptidérgica. En éste esquema se ilustra la síntesis, el procesamiento, el transporte y la secreción de neuropéptidos. En el núcleo de la célula los genes codifican la formación de*** $ARN_m$ ***(ácido ribonucleico mensajero), el cual, en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y el aparato de Golgi, se convierte en una proteína precursora, que a su vez se procesa en los almacenes vesiculares al tiempo que se transporta hacia las terminales sinápticas. Este transporte axonal puede ser hacia delante (anterógrado) o hacia el cuerpo celular (retrógrado). Finalmente, la neurona libera péptidos (cadenas de aminoácidos) en la terminal presináptica, que representan fracciones determinadas de la proteína precursora. Una vez liberados,***

***interactúan con receptores propios o ajenos, o se degradan enzimáticamente.***

Los efectos postsinápticos son, en cuanto a mecanismos íntimos,similares a los de los neurotransmisores "clásicos", esto es, a través de la ocupación de receptores ionotrópicos (canales iónicos) o metabotrópicos (por segundos mensajeros). Algunas asociaciones transmisor-péptido encontradas en el sistema nervioso son las siguientes:

GABA-somatostatina, acetilcolina-colecistoquinina o péptido vasoactivo intestinal (VIP), noradrenalina-somatostatina o sustancia P o encefalina o neuropéptido Y, dopamina-neurotensina o colecistoquinina (CCK), adrenalina-neuropéptido Y o neurotensina, serotonina-sustancia P o encefalina.

Existen varias familias de péptidos, algunos más parecidos entre sí que otros. Unos funcionan por sí solos, mientras que otros modulan el efecto de aminoácidos: el VIP acentúa la respuesta de neuronas corticales a concentraciones muy pequeñas (subóptimas) de noradrenalina.

Encontramos otros neuropéptidos que pueden ser considerados aparte: la colecistoquinina (CCK), somatostatina, angiotensina, péptido relacionado con el gene de la calcitonina (CGRP), factor liberador de la corticotropina, etc. Esta lista seguramente aumentará en los años por venir.

No podemos tratar en detalle cada uno de estos neuropéptidos. Abordaremos en otros capítulos aquellos que se han relacionado con efectos farmacológicos definidos (como los péptidos opioides y los efectos de la morfina). Sólo se enumerarán los miembros más conocidos de cada una de las cinco grandes familias de neuropéptidos considerados hasta ahora:

*a*) Oxitocina/ vasopresina.

*b*) Taquiquininas (que incluye la sustancia P, la kassinina, la eledoisina y la neuroquinina A).

*c*) Péptidos relacionados con el glucagon (que incluye el VIP, la secretina, la hormona liberadora de la hormona de crecimiento —$GHRH_{1-24}$—, etcétera.)

*d*) Péptidos relacionados con polipéptidos pancreáticos (que incluye al neuropéptido Y, entre otros).

*e*) Péptidos opioides (que incluye las prohormonas proopiomelanocortina, la proencefalina, la prodinorfina y sus derivados, como las endorfinas y las encefalinas).

**HISTAMINA, PURINAS, PROSTAGLANDINAS**

*Histamina*

La histamina se ha relacionado clásicamente con los fenómenos alérgicos. A nivel periférico, una reacción alérgica puede producir la aparición de urticaria, comezón, enrojecimiento de la piel, constricción bronquial, etc. Estas reacciones alérgicas pueden ser disminuidas con antihistamínicos, agentes farmacológicos que muestran efectos a nivel del sistema nervioso. Este hecho, aunado al de la imposibilidad para la histamina que circula por la sangre de atravesar la barrera hernatoencefálica, hizo pensar que esta sustancia podría ser un neurotransmisor que se producía en el cerebro. La detección neuroquímica de la síntesis de histamina por las neuronas, junto con la particular distribución de estas neuronas histaminérgicas en el sistema nervioso ha apoyado esta sospecha. La histamina se concentra particularmente en el hipotálamo. De allí, estas células envían sus fibras en forma difusa a todo el sistema nervioso, tal como lo hacen las demás neuronas aminérgicas.

Se han descrito tres tipos principales de receptores a la histamina. El $H_1$, descrito en neuronas, glía y células vasculares, es el más prominente y parece actuar por medio de la movilización de calcio intracelular. Los receptores $H_2$, están relacionados directamente con la adenilato-ciclasa, y los $H_3$, los más sensibles a la histamina, se concentran a nivel de los ganglios basales y el bulbo olfatorio.

*Purinas*

En esta familia de moléculas se encuentran los nucleótidos de adenosina. La adenosina ha sido encontrada

virtualmente en todas las sinapsis en las que se le ha buscado. Sus principales efectos electrofisiológicos muestran una tendencia a inhibir la liberación de transmisores, pero también se le han descrito efectos postsinápticos, que incluyen desde la interrupción de la liberación en las ardillas, actividad anticonvulsiva (se le ha llamado el anticonvulsivo endógeno), aumento del flujo sanguíneo cerebral e interacciones con el receptor de las benzodiazepinas. Se han localizado al menos dos subtipos de receptor: los $P_1$, que estimulan a la adenilato-ciclasa (y por lo tanto, aumentan la concentración intracelular del AMP cíclico) y que son más sensibles a la adenosina que al ATP. Y los $P_2$, más sensibles al ATP que a la adenosina y cuya activación estimula la producción de prostaglandinas.

A los receptores purinérgicos también se les ha clasificado en relación con los efectos de la adenosina sobre la adenilato-ciclasa en $A_1$, que la estimulan, y en $A_2$, que la inhiben.

*Prostaglandinas*

Son derivados del ácido araquidónico, consideradas —como las purinas— más como moduladores que como transmisores. Las prostaglandinas, y sustancias relacionadas (prostaciclina y tromboxano), se forman por medio de la ciclooxigenasa, una enzima presente en virtualmente todas las células del organismo (curiosamente, esta enzima es inhibida por la aspirina, y esta inhibición representa parte del efecto terapéutico, analgésico y antinflamatorio de este medicamento).

Existen varias prostaglandinas. En el cerebro se ha demostrado la existencia de prostaglandinas de la serie E y de la F ($PG_E$ y $PG_F$, respectivamente), en las que cada serie tiene varios miembros. A nivel del hipotálamo, intervienen en la producción de fiebre inducida por bacterias o toxinas.

Para terminar, mencionemos que pueden existir otras moléculas que contribuyen en la comunicación entre células, ya sea neuronas o glía. La descripción relativamente reciente de los potentes efectos de gases como el óxido nítrico (NO) o el monóxido de carbono (CO) a nivel de la sinapsis hacen pensar que la lista de neurohumores aumentará en el futuro. A estos agentes, junto con el ácido araquidónico, se les ha denominado "terceros mensajeros", pues son capaces de transmitir información en "sentido contrario", es decir, desde la terminal postsináptica a la presinapsis. Son moléculas que seguramente mostrarán su participación en fenómenos nerviosos en un futuro cercano.

# SEGUNDA PARTE PRINCIPIOS GENERALES DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

¿CUANDO FUE LA PRIMERA VEZ QUE EL SER HUMANO SE ADMINISTRÓ una droga? ¿Es éste el único animal que ingiere sustancias independientemente de su aspecto nutritivo? ¿Cómo se descubre un fármaco?

Partes de la respuesta están al alcance de la mano. ¿Quién no ha visto un perro o un gato que de pronto se pone a comer pasto? Y puesto que estos animales no son herbívoros, entonces deben comer pasto por otras razones. En Tanzania, tierra de gorilas, se les ha visto ingerir plantas que no sólo no tienen valor alimenticio, sino que hasta saben mal (así han interpretado los antropólogos la mueca que hacen los animales al masticar la planta). En Brasil existen monos que hacen lo mismo pero sólo ciertas temporadas del año. El análisis químico de estas plantas ha mostrado que contienen sustancias muy eficaces contra parásitos intestinales e incluso ciertas hormonas que pueden favorecer la reproducción. Así que no sería tan aventurado pensar que nuestros ancestros eran capaces de imitar a los animales y de esta forma fueron descubriendo las propiedades medicinales de algunos elementos de su entorno. El porqué ciertos hombres se "especializaron" en reunir este tipo de conocimiento no lo sabemos. Indiscutiblemente, este saber se construyó en un poder al interior del grupo social. La autoridad del brujo, curandero o chamán sigue viva.

Estos hombres aprendieron a reconocer plantas, hongos y animales, a prepararlos de cierta manera para extraer las sustancias activas, a conocer su dosis, mezclarlos para favorecer cierto efecto o antagonizar otro, saber cuándo administrarlos o no (p. ejem., para fines curativos, adivinatorios o rituales). Actualmente se introducen nuevos fármacos al mercado mediante el hallazgo fortuito o accidental; o la modificación de la estructura química de sustancias ya conocidas, o a través del ensayo directo de sustancias para buscar efectos biológicos (cernimiento o *screening*). Así, en la actualidad, aproximadamente 10% de los medicamentos provienen del reino animal y mineral (hormonas, vacunas, globulinas, etc.), cerca del 15% de microorganismos (esta cifra tiende a aumentar, con la introducción de técnicas de ingeniería genética con las cuales podemos hacer que una bacteria produzca una proteína), 25% de las plantas y casi 50% se origina en la síntesis química.

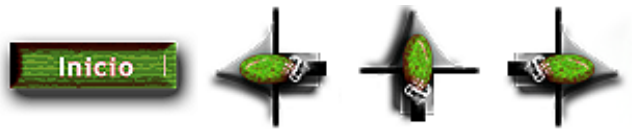
¿Qué datos se deben conocer de una droga? Entremos un poco al terreno de la *farmacología* para referirnos a sus conceptos básicos, aplicables a todas las drogas.

La farmacología abarca todos los aspectos relacionados con las sustancias capaces de modificar la sustancia viva *(fármaco o droga*), incluida la historia, la fuente, las características fisicoquímicas, la preparación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, distribución, biotransformación, excreción, los usos terapéuticos y la toxicidad. En el contexto clínico, el médico se interesa en el uso de fármacos para la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades.

Para una correcta utilización de los fármacos es necesario el conocimiento de las bases teóricas en las que reposa la práctica médica. La asimilación de los principios generales de acción farmacológica permitirán al médico aumentar las probabilidades de ayuda al paciente y disminuir la ocurrencia de complicaciones iatrogénicas (aquellas producidas por el médico mismo). En este capítulo hablaremos en forma somera de estos principios, es decir, de aquellos conceptos aplicables a la gran mayoría de los fármacos. Aunque las excepciones son cada día más numerosas, las generalizaciones sobre las sustancias que ejercen sus efectos por la interacción con receptores celulares son aún válidas.

Abarcaremos estos conceptos en dos grandes campos: el de la *farmacocinética*, que se refiere a todos los procesos derivados del traslado del fármaco dentro del organismo, incluyendo su metabolismo, y al de la *farmacodinamia*, relacionada con los mecanismos de acción. A continuación, trataremos aspectos acerca de los principales factores capaces de modificar la acción farmacológica, para concluir con algunas recomendaciones para el buen logro del arte y ciencia de recetar.


- VI. FARMACOCINÉTICA
- VII. FARMACODINAMIA
- VIII. FACTORES QUE MODIFICAN EL EFECTO FARMACOLÓGICO


Inicio

# VI. FARMACOCINÉTICA

## EL PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE BARRERAS BIOLÓGICAS

PARA QUE UN FÁRMACO ACTÚE es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, la sustancia tiene que absorberse, esto es, alcanzar el compartimiento acuoso del organismo. Excepto la piel y algunas mucosas, en todos estos mecanismo participa la sangre. Así, la distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de droga que cada tejido reciba depende de la concentración del fármaco en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que el fármaco penetra al tejido hasta alcanzar niveles suficientes.

Un fármaco puede administrarse por vía enteral o por vía parenteral, inyectarse directamente al espacio intravascular o ser depositado en sitios fuera de este espacio, para su absorción gradual. El sistema gastrointestinal es el sitio habitual para ello, aunque las vías pulmonar (por inhalación), subcutánea e intramuscular son otras opciones (véase la figura VI.I).

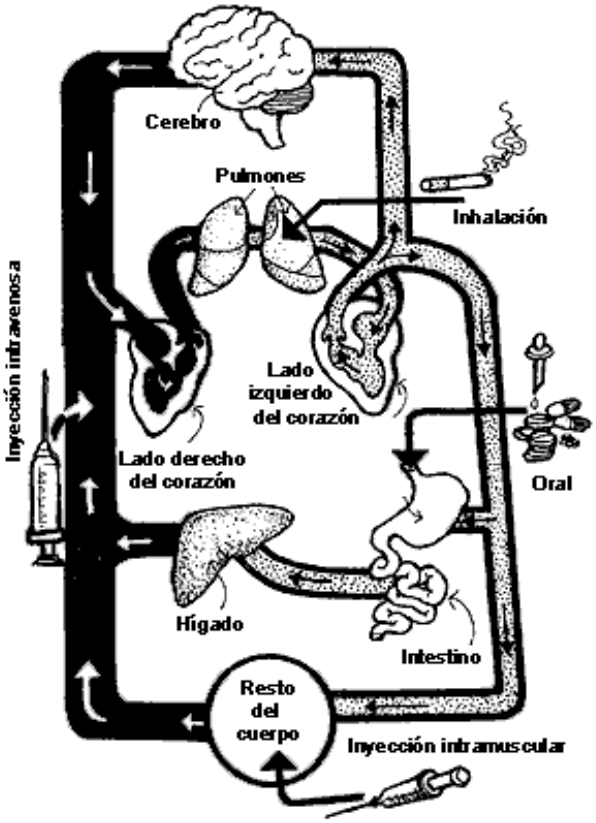



**FIGURA VI.I.** ***Esquemas de las vías de administración y distribución de las drogas. Diferentes vías de administración de fármacos enterales o parentales (inhalación, intramuscular, intravenosa). Una vez dentro del cuerpo, el fármaco se distribuye por medio de la sangre a los diversos órganos y sistemas***.

En el cuadro VI.I se resumen las principales *vías de administración*, sus ventajas y desventajas.

Para que una sustancia atraviese las membranas celulares es condición esencial que se encuentre en forma libre, es decir, que no esté unida a otras moléculas. En la sangre, la albúmina representa una proteína con múltiples sitios de unión para fármacos. Mientras éstos se mantengan unidos a la albúmina no podrán abandonar el torrente sanguíneo y, por lo tanto, no llegarán a sus sitios de acción. Por otra parte, los fármacos, a su vez, competirán con

otras moléculas endógenas contenidas en la sangre (p ejem., hormonas, bilirrubina, vitaminas, iones, etc.) por los sitios de transporte, con consecuencias potencialmente peligrosas de acumulación.

El paso de fármacos a través de las barreras biológicas está condicionado por las características fisicoquímicas de la sustancia. En particular, del tamaño o *peso molecular*; grado de *ionización* (carga eléctrica) y *liposolubilidad* (capacidad de disolverse en las grasas). Así, una sustancia pequeña, poco ionizada y muy liposoluble atraviesa rápidamente las membranas celulares. Tal es el caso de la mayoría de los anestésicos volátiles, agentes broncodilatadores o solventes orgánicos.

La transferencia (translocación) de fármacos a través de barreras membranales puede realizarse por filtración, difusión, transporte activo, pinocitosis o fagocitosis (procesos en los que la célula envuelve e introduce moléculas a su interior). La diferencia de estos procesos depende del tamaño de la droga que se transporte, su solubilidad y la necesidad de acarreadores membranales. Para la filtración y la difusión, la velocidad de transferencia depende también del gradiente de concentración del fármaco en ambos lados de la membrana. En el caso del transporte activo, una sustancia puede ser introducida al espacio intracelular independientemente de su tamaño o liposolubilidad; sin embargo, en esta situación se requiere de cierta especificidad estructural; recordemos que este transporte activo es un mecanismo saturable y dependiente de energía.

**CUADRO VI.I.** ***Vías de administración***

| *Vía* | *Ventajas* | *Desventajas* | *Ejemplos* |
|---|---|---|---|
| ENTERAL | | | |
| Oral | Fácil, segura,conveniente | Absorción limitada o errática de algunas drogas; posibilidad de inactivación hepática | Analgésicos, sedantes e hipnóticos, etcétera |
| Sublingual | Inicio rápido del efecto. No se inactiva en el hígado | El fármaco debe absorberce en la mucosa oral | Nitroglicerina |
| Rectal | Opción de la vía oral. Efectos locales en la mucosa rectal | Absorción pobre o incompleta. Riesgo de irritación rectal | Laxantes, supositorios y otros |
| PARENTAL | | | |
| Inhalación | Inicio rápido. Aplicación directa en alteraciones respiratorias. Gran superficie de absorción | Riesgo de irritación tisular. Problemas de dosificación | Anestésicos generales, agentes antiasmáticos |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Inyección (SC, IV, IP, intratecal*) | Administración a órganos blanco. Inicio rápido | Riesgo de infección. Dolor. Imposibilidad de recuperar la droga. Sólo fármacos solubles | Insulina, antibióticos, drogas anticancerígenas, narcóticos |
| Tópica | Efectos locales sobre la superficie de la piel | Sólo eficaz en capas superficiales de la piel | Ungüentos, cremas, gotas nasales y oculares, preparaciones vaginales |

SC=subcutánea; IV= intravenosa; IP= intraperitoneal.

* Se refiere a la administración en el canal raquídeo

Finalmente, es necesario considerar la *biodisponibilidod*, entendida como la facilidad con la que un fármaco se incorpora a sus sitios de acción; aquí se incluye la presentación farmacéutica en la que se ofrece el medicamento. La absorción no es la misma para una tableta que para una cápsula, que para una preparación de liberación prolongada. En este último caso, la sustancia activa se halla incluida en una matriz de degradación lenta que va liberando gradualmente el principio activo, y como la dosis que se administra representa varias dosis únicas, existe el peligro potencial de una liberación masiva del fármaco contenido en la preparación y los consecuentes efectos tóxicos por sobredósis.

En relación con la *distribución* del fármaco, una vez que alcanza el espacio intravascular, es necesario tomar en cuenta su volumen aparente de distribución ($V_d$), o sea, el volumen fluido en el que el fármaco se distribuye, puesto que es un índice de la compartimentalización de la sustancia. Un fármaco con $V_d$ elevado es una sustancia que se almacena o secuestra en algún compartimiento del organismo, por lo que tendrá un potencial de toxicidad por acumulación. El $V_d$ es diferente entre niños y adultos, y entre sujetos sanos y enfermos.

Así, la distribución de una fármaco determinará en parte la latencia, intensidad y duración de la actividad biológica del fármaco. Existen varios factores que pueden afectar el Vd: la afinidad del fármaco por las moléculas transportadas por la sangre, el flujo sanguíneo regional, la afinidad por los componentes de los tejidos, las barreras especiales (p. ejem., placenta, cerebro), factores fisiológicos (p. ejem., ritmos biológicos, pH, glicemia, etc.), patológicos (p. ejem., inflamación o edema, diarrea, fiebre, etc.) y farmacológicos (p. ejem., interacción con otras sustancias).

Mencionemos los casos especiales del paso de fármacos al sistema nervioso y al feto.

En el caso del cerebro y médula espinal, muchas sustancias pasan de la sangre al *líquido cefalorraquídeo* (LCR) de los ventrículos cerebrales. El LCR se forma cuando la sangre pasa a través de los *plexos coroideos* donde células especializadas filtran y cambian su composición. Así, el LCR transporta sustancias alimenticias, hormonas o productos de desecho a los sitios más profundos del SNC, allí donde los vasos sanguíneos son demasiado pequeños o insuficientes para mantener la función de esas estructuras.

En cuanto al feto, la distribución de todo tipo de sustancias es a través de los vasos umbilicales formados por tejido placentario. La placenta es un órgano en sí: tiene una estructura anatómica definida, con capacidad de filtrar y metabolizar sustancias provenientes de la sangre materna (incluyendo fármacos), así como de producir hormonas necesarias para el proceso de la gestación, además, sirve de barrera entre el ambiente de la madre y el feto; y las drogas que atraviesan la barrera placentaria pueden afectar al feto a veces en forma irreversible.

La *eliminación* de un fármaco se efectúa por medio del metabolismo, el almacenamiento y la excreción. Todos

estos procesos tienden a disminuir los niveles extracelulares del fármaco. El proceso más frecuente es el de la excreción a través de los riñones, sistema biliar, intestino y, en ocasiones, los pulmones.

La *excreción renal* de fármacos representa el mecanismo predominante de eliminación. Las diferentes porciones de la nefrona, unidad funcional del riñón, realizan funciones de filtración, secreción y excreción diferencial las cuales pueden alterarse por cambios fisiológicos o patológicos. Así, la acidificación de la orina tiene como consecuencia una mayor ionización del fármaco y aumento en la eliminación de sustancias con pH —grado de acidez— elevado (bases débiles). Una aplicación de este principio sería administrar bicarbonato (es decir, un álcali) para acelerar la eliminación de barbitúricos (que son ácidos) en casos de intoxicación. En otras palabras, restablecer el equilibrio ácido-básico.

El *metabolismo* (biotransformación) de fármacos se realiza, en gran parte, en el hígado. En este órgano (sistema microsomal) hay reacciones químicas que convierten el fármaco en una sustancia menos soluble y más ionizada, por lo tanto, menos absorbible y menos reutilizable (p. ejem., por reabsorción intestinal a partir de la bilis) aunque puede darse el caso de una transformación metabólica necesaria para que ocurra el efecto biológico. Se habla entonces de un proceso de bioactivación. El metabolismo medicamentoso puede inhibirse o estimularse debido a enfermedades sistémicas y locales, malformaciones o exposición previa a otros fármacos. Por ejemplo, en las fases iniciales del alcoholismo existe mayor resistencia al fármaco por inducción enzimática y aumento del metabolismo, mientras que en las fases cirróticas hay mayor sensibilidad al alcohol por pérdida de unidades funcionales hepáticas.

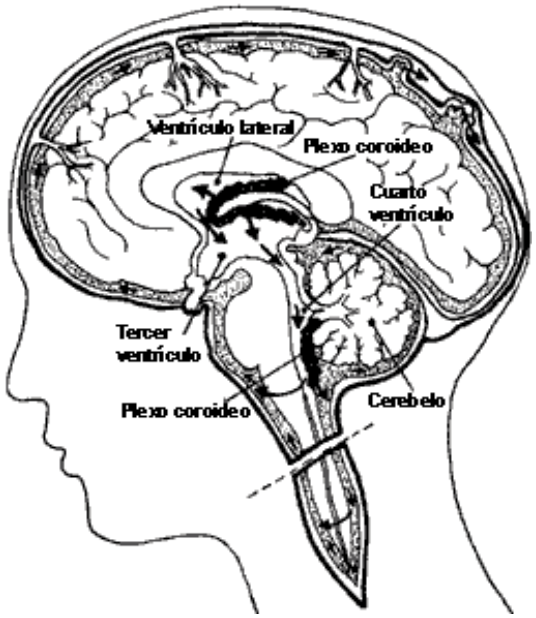
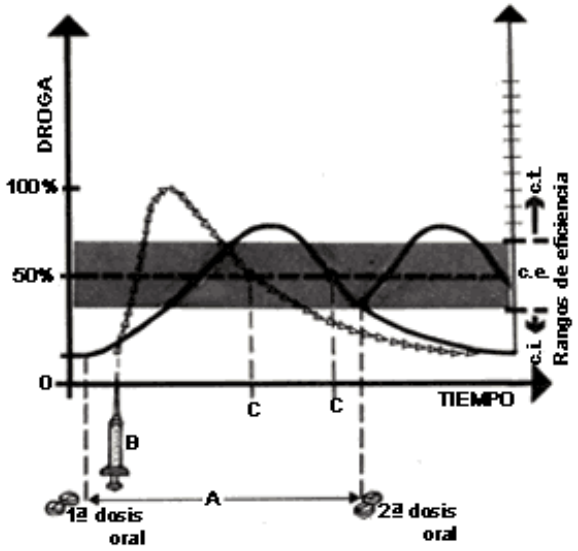



**FIGURA VI.2.** ***Producción y distribución del liquido cefalorraquídeo. Se produce en los plexos coroideos, situados en los ventrículos cerebrales, desde donde se distribuye a todo el sistema interventricular y alrededor del SNC***

El ritmo de absorción y eliminación de un fármaco depende de los procesos citados anteriormente y determina la frecuencia de administración del medicamento. La farmacocinética integral utiliza el concepto de *vida media* (el tiempo necesario para que la concentración sanguínea del fármaco se reduzca a la mitad). Cuando se administra un fármaco se trata de establecer una concentración terapéutica en los fluidos biológicos. Esta *concentración eficaz* es una propiedad característica del fármaco sobre la cual no tenemos control. Si el nivel de la droga en el suero es insuficiente, la respuesta deseada no ocurre. Si el nivel es más elevado, aparecen signos de toxicidad. Los horarios de dosificación comprenden dos variables: la magnitud de la dosis única y la frecuencia con que se administra (intervalo entre las dosis). Las fluctuaciones de los niveles séricos que pueden observarse entre las administraciones son determinadas por varios factores: para un ritmo dado de eliminación, mientras más rápida es

la absorción, más grande es la fluctuación. Si la absorción es rápida, los niveles sanguíneos se elevan al principio, pero disminuyen también relativamente rápido y viceversa.




**GRÁFICA VI.I.** ***Niveles del fármaco vs. tiempo. Aquí se representa la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas del fármaco administrado por vía intravenosa (curva punteada) o por vía oral (curva continua). En la escala de la izquierda se observan los porcentajes de la concentración sanguínea del fármaco y en la de la derecha la escala de eficacia, indicando el rango de concentraciones efectivas (c. e.) o terapéuticas (franja sombreada), así como las concentraciones insuficientes (c. i.) y las tóxicas (c. t.) del fármaco. La administración intravenosa produce niveles máximos en tiempos cortos, mientras que la administración oral produce niveles del fármaco que aumentan más lentamente y que alcanzan concentraciones menores. El intervalo entre las tomas, indicado con la letra A, está determinado por la vida media del fármaco, representado por la letra C; señala el tiempo en el que la concentración sanguínea de la droga disminuye a la mitad (50%).***

Inicio

# VII. FARMACODINAMIA

EN GENERAL, los efectos farmacológicos se deben a la interacción entre el medicamento y los componentes específicos del organismo llamados *receptores*. Los receptores son macromoléculas que pueden estar localizadas en la membrana celular o en el espacio intracelular, y se combinan con el fármaco para producir una reacción química cuya consecuencia es que modifica la función celular. Por lo tanto, para que el efecto biológico aparezca, debe ocurrir primero la unión del fármaco con su receptor. Esta interacción sucede por el establecimiento de uniones químicas, eléctricas o nucleares entre las partes activas de ambas moléculas. Mientras más fuerte sea la unión (p. ejem., es el caso de la unión covalente) más tiempo persiste el efecto farmacológico. En términos prácticos, esto puede significar la irreversibilidad del efecto. Existen otros tipos de unión que participan en la interacción fármaco-receptor, como los enlaces iónicos, los puentes de hidrógeno y los llamados enlaces de Van der Waals (uniones en las que intervienen fuerzas nucleares).

La fuerza de enlace que mantiene combinado a un fármaco con su receptor se debe a la operación concertada de numerosos enlaces de las variedades antes mencionadas. Una vez que la molécula del fármaco es llevada cerca de la superficie del receptor (por procesos de distribución y difusión indicados anteriormente), la agitación térmica aleatorizada produce colisiones múltiples entre las dos superficies. Dado que tanto la droga como el receptor se encuentran rodeados de moléculas de agua (todas nuestras células están rodeadas de agua) es necesario que se establezcan enlaces hidrofóbicos (que tienen aversión por el agua), para que ocurra la interacción. Dicho de otro modo, es necesario eliminar esas moléculas de agua para que los demás grupos químicos puedan reaccionar entre sí. En general, la interacción fármaco-receptor es reversible por disociación de ambas partes, de acuerdo con la *ley de acción de masas.*

Habíamos mencionado la ionización de un fármaco como factor que influye en el paso a través de membranas. Esta ionización también afecta la interacción entre el fármaco y su receptor.

La teoría nos dice que la magnitud de una respuesta está determinada por el número de receptores ocupados. Se asume que una molécula de cualquier agonista (sustancia que tiene efectos "positivos") que ocupa un sitio receptor hace la misma contribución cuantal a la respuesta total que cualquier otro agonista. Dicho de otra manera, se consideran como enteros —pensando en las fracciones comunes— las unidades que se cuentan cuando se suman o se restan los efectos de agonistas o antagonistas, respectivamente. Sin embargo, hay ocasiones en que varios agonistas que aparentemente actúan en el mismo receptor producen respuestas máximas de magnitud diferente. A partir de estas observaciones se modificó la teoría del receptor adjudicando a cada fármaco dos propiedades independientes relacionadas con su combinación con el receptor: *afinidad* (tendencia de un fármaco a establecer un complejo o unión estable con el receptor) y *eficacia* o *actividad intrínseca*. Esta última describe la eficacia biológica del complejo fármaco-receptor. Se considera que las dos propiedades no son relativas: un agonista y un antagonista pueden tener la misma afinidad por un receptor, pero el primero tiene gran eficacia y poca el segundo. El concepto de eficacia consiste en que agonistas parciales (en el ejemplo que dimos de las fracciones comunes, de sustancias que no aportan enteros sino fracciones del efecto) pueden tener propiedades antagonistas si se les compara con agonistas más potentes.

Mencionemos finalmente los efectos *alostéricos*, aquellos que ocurren a distancia del receptor y que se manifiestan a nivel de la configuración de la molécula. Puesto que los receptores son proteínas, éstas tienen una estructura terciaria (la forma tridimensional de la molécula) que puede alterarse por varias causas. Por ejemplo, un fármaco que modifica la unión entre un átomo de azufre y otro (en general existen varios de ellos en cada proteína) puede cambiar toda la forma de la molécula. Los llamados radicales libres, por tener gran capacidad de oxidación, pueden modificar la función de la membrana celular, y volverla más permeable a sustancias potencialmente tóxicas del medio extracelular que pueden dañar a la célula. Estos radicales libres son elementos extremadamente reactivos con las proteínas de la membrana celular, que pueden desagregarla, y que se han relacionado con una de las teorías sobre el envejecimiento, la cual postula que éste se debe a la acumulación de radicales libres.

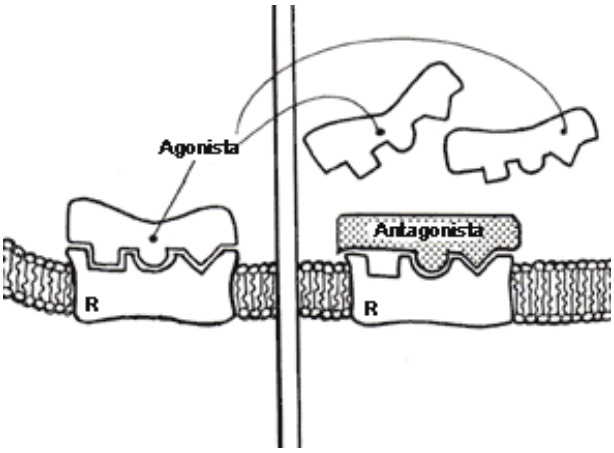



**FIGURA VII.I.** ***Receptor: afinidad vs. Eficacia. El receptor (R) localizado en la membrana celular es capaz de reconocer fármacos con una configuración adecuada, en este caso, un cuadrado, un semicírculo y un triángulo. Ambos son capaces de ocupar el sitio receptor, es decir, tienen afinidad por sólo un sitio que contiene las tres formas geométricas, capaz de producir un efecto farmacológico, eficaz. El antagonista, al ocupar el sitio, impide que moléculas agonistas actúen en el receptor.***

El efecto farmacológico puede resultar de la puesta en marcha de una cascada de reacciones intracelulares iniciadas desde la superficie celular. En muchos casos, los efectos intracelulares resultan de la activación, iniciada por la ocupación del receptor, de los *segundos mensajeros*, moléculas capaces de fosforilar proteínas o modificar los estados energéticos de proteínas específicas. Estos segundos mensajeros se han identificado como derivados de nucleótidos cíclicos de adenina y guanina, los cuales constituyen familias con diversas acciones. Las modificaciones de los niveles intracelulares de calcio desempeñan un papel crítico en estas reacciones.

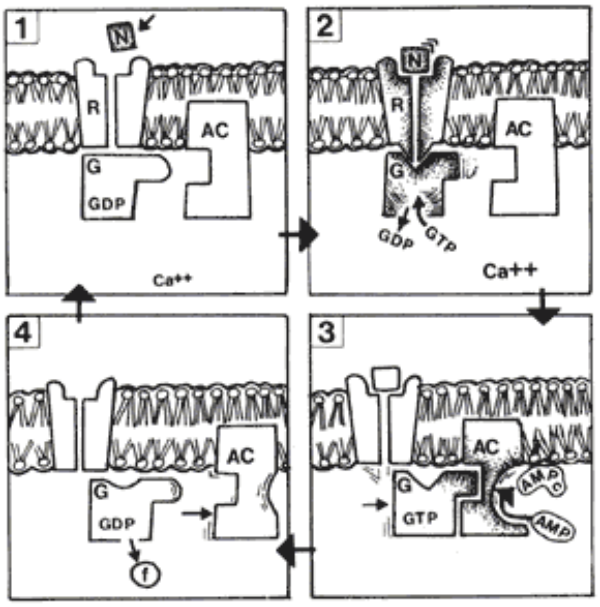



**FIGURA VII.2.** ***Mecanismos de transducción y segundos mensajeros. Los efectos de un neurotransmisor o de un fármaco pueden resultar de la activación de sistemas que no están ligados directamente a canales iónicos (véase las figuras V.7 y V.8). En este caso, la ocupación del receptor (R) induce una cascada de eventos intracelulares donde participa la adenilato-ciclasa (AC), la familia de proteínas G, incluida la guanosín difosfato (GDP) y la guanosín trifosfato (GTP), el calcio ($Ca^{++}$) y el adenosín monofosfato (AMP). En el cuadro 1 se representa el sistema en estado de reposo; el cuadro 2 muestra la ocupación del receptor por el***

***neurotransmisor (N), provocando que el GTP reemplace al GDP y el aumento de la concentración intracelular de calcio. Estos cambios provocan que la proteína G active la adenilato ciclasa (cuadro 3) y ésta convierta el AMP a su forma cíclica ($AMP_c$), la cual es capaz de activar o fosforilar otras proteínas intracelulares. Este $AMP_c$ es el segundo mensajero. La hidrólisis del GTP, produciendo GDP y fósforo inorgánico (P) hace que el sistema retorne al estado de reposo (cuadro 4).***

Existen acciones farmacológicas que no son mediadas directamente por receptores, debidas a efectos inespecíficos; por ejemplo, los diuréticos osmóticos como el manitol o el glicerol, que aumentan la eliminación urinaria porque arrastran moléculas de agua; o los antiácidos, que actúan contrarrestando directamente el exceso de ácido en el estómago, sin interactuar con receptores membranales, o perturbaciones generales de la membrana celular (p. ej., los anestésicos volátiles), interacciones del fármaco con iones o moléculas pequeñas (como los agentes con afinidad por los metales) o incorporación del fármaco a una macromolécula (p. ej., los antimetabolitos).

# VIII. FACTORES QUE MODIFICAN EL EFECTO FARMACOLÓGICO

UNO DE LOS PROPÓSITOS esenciales del ejercicio médico es que a cada paciente se le trate como un caso particular, por lo que en la individualización de la terapia es necesario considerar los factores relacionados con el medicamento, el sujeto, la técnica de administración, el ambiente o la interacción con otras sustancias susceptibles de modificar el efecto esperado, etcétera. Algunos de estos factores pueden dar lugar a diferencias cualitativas en la acción medicamentosa, como en los casos de *alergia* (hipersensibilidad), *idiosincrasia* (respuestas anormales genéticamente determinadas); otros producen cambios cuantitativos que ameritan la corrección de la dosis.

A continuación veremos brevemente algunos de los factores más importantes:

*Errores de medicación y cooperación del paciente*. En la realidad, pocos pacientes siguen correctamente las instrucciones de administración de un medicamento recomendadas por el médico. Quizás el factor más importante que determina la cooperación del paciente sea la relación que establece con su médico. La confianza del paciente es necesaria, pues a medida que ésta aumente, así también aumentará la responsabilidad del médico para proveer su ayuda profesional.

*Efectos placebo*. Estos se asocian con la toma de cualquier fármaco, inerte o no, y se manifiestan frecuentemente con alteraciones del estado de ánimo y cambios funcionales relacionados con el sistema nervioso autónomo. Es necesario en este aspecto hacer algunas distinciones: placebo *puro* es cualquier sustancia esencialmente inerte (p. ejem., cápsulas de lactosa, inyecciones de solución salina); placebo *impuro* se refiere a una sustancia con propiedades farmacológicas bien establecidas pero que se emplea a dosis insuficientes para producir un efecto propio.

*Edad*. Es indispensable tomar precauciones especiales con los niños, en particular al administrar hormonas u otros fármacos que influyan el crecimiento y desarrollo. Dadas las diferencias entre los volúmenes relativos de fluidos biológicos, menor unión a las proteínas plasmáticas, inmadurez de las funciones renal y hepática, etc., de niños prematuros o muy pequeños es forzoso ajustar las dosis. Los ancianos pueden tener respuestas anormales por incapacidad para inactivar o eliminar fármacos o por alguna patología agregada.

*Sexo*. En ocasiones las mujeres son más susceptibles a los efectos de una dosis dada del fármaco, quizá por tener menor masa corporal. Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, debe evitarse todo tipo de fármacos que puedan afectar al feto.

*Horarios de administración*. De particular importancia en la administración oral son los irritantes en las comidas, los sedantes o estimulantes en relación con el ciclo sueño-vigilia y los ritmos biológicos en general. En este contexto, la *cronofarmacología*, nueva rama de la farmacología, estudia la interacción entre los ritmos biológicos y la respuesta farmacológica. Pueden existir diferencias hasta del 100% en la intensidad del efecto medicamentoso a una misma dosis, dependiendo del horario en la que el fármaco se administre.

*Tolerancia*. Se refiere a la disminución del efecto farmacológico después de la administración repetida de una misma dosis, o a la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto farmacológico que se consigue al iniciar el tratamiento. Cuando ésta aparece puede existir también tolerancia *cruzada*, relativos a los efectos de fármacos semejantes que interactúan con el mismo sitio receptor.

*Variables fisiológicas*. El balance hidroelectrolítico, el equilibrio ácido-básico, la temperatura corporal y otras variables fisiológicas son capaces de alterar el efecto farmacológico.

*Factores patológicos*. La existencia de alguna enfermedad puede modificar la respuesta farmacológica. Desde los casos evidentes de disfunción hepática o renal, en los que el peligro de toxicidad por acumulación es claro, hasta casos más sutiles como las deficiencias nutricionales (frecuentes en nuestro medio), hormonales, etcétera.

En los casos de *alergia medicamentosa* es crítico realizar un interrogatorio cuidadoso del paciente y sus familiares para detectar oportunamente esta posibilidad y evitar la administración del alergeno (sustancia que produce la alergia). Aunque en algunas ocasiones es posible una desensibilización, ésta sólo puede intentarse para un caso preciso y sabiendo que los efectos son rara vez permanentes (la alergia puede reaparecer). En caso de sospechar

alergia es necesario tener a la mano antihistamínicos, antiinflamatorios y adrenalina.

Entre los casos de *idiosincrasia farmacológica* (reactividad anormal a un fármaco genéticamente determinada), encontramos varios tipos de respuestas: efectos irregularmente prolongados, mayor sensibilidad al fármaco, efectos totalmente nuevos, capacidad de respuesta disminuida, distribución anormal del agente en el organismo, etc. La base genérica de estas alteraciones incluye las deficiencias enzimáticas, la producción de proteínas anormales, moléculas transportadoras alteradas o receptores modificados estructuralmente.

Los casos de *resistencia adquirida* (estado de insensibilidad o sensibilidad disminuida a fármacos que en general producen inhibición del crecimiento o muerte celular) que se observan frecuentemente con antibióticos, en particular en el medio hospitalario, deben ser tratados en forma especial.

Finalmente, mencionemos la tolerancia y la *dependencia física* que se advierte en casos de agentes que afectan la función cerebral y mental (los llamados psicotrópicos) y que pueden asociarse a cuadros de abstinencia potencialmente peligrosos para el sujeto. (Nuevamente veremos este tema en la Quinta Parte.)

Estos factores capaces de modificar el efecto farmacológico son de índole farmacocinética o farmacodinámica relativas al sujeto. No debemos olvidar que las *interacciones medicamentosas* son otra fuente potencial de cambios de la respuesta al tratamiento médico. El uso de varios fármacos al mismo tiempo es una práctica relativamente habitual y en ocasiones esencial para lograr la mejoría del paciente. El médico debe cerciorarse de que la combinación prescrita no dará lugar a interacciones indeseables entre los fármacos.

**CUADRO VIII.I.** ***Factores que modifican el efecto farmacológico.***

| | |
|---|---|
| DOSIS PRESCRITA | • Cooperación del paciente<br>• Errores de medicación |
| DOSIS ADMINISTRADA | • Ritmo y magnitud de la absorción<br>• Tamaño y composición corporal<br>• Distribución en fluídos biológicos<br>• Unión en plasma y tejidos<br>• Ritmo de eliminación |
| CONCENTRACIÓN EN EL SITIO DE ACCIÓN | • Variables fisiológicas<br>• Factores patológicos<br>• Factores genéticos<br>• Interacción con otros fármacos<br>• Desarrollo de tolerancia |
| INTENSIDAD DE EFECTO | • Interacción fármaco-receptor<br>• Estado funcional<br>• efectos placebo |

## DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

La introducción de nuevos fármacos en la clínica es un proceso que incluye estudios en animales (preclínicos) y en humanos (clínicos). En general, estas nuevas sustancias provienen ya sea de síntesis *de novo*, a partir de la modificación estructural de fármacos ya existentes o por azar (como el famoso ejemplo de Flemming y la penicilina), aunque debemos mencionar aquellas sustancias que se prescribían para ciertos casos y resultaban

eficaces en otros (como el hallazgo de las propiedades antidepresivas de la isoniazida en pacientes que la estaban recibiendo como antituberculoso).

En el cuadro VIII.2 se enumeran las diversas fases del desarrollo de nuevos medicamentos.

**CUADRO VIII.2.** ***Fases del desarrollo de nuevos medicamentos***.

| *Fase* | *Objetivos* | *Sujetos* | *Tiempo (años)* |
|---|---|---|---|
| ENSAYO PRECLÍNICO | Pruebas de laboratorio para determinar efectos farmacológicos y seguridad | Animales | 1 a 2 |
| ENSAYO CLÍNICO | | | |
| Fase I | Determinar efectos y dosis eficaces y tóxicas | Grupo pequeño de voluntarios sanos | <1 |
| Fase II | Evaluar la eficacia del fármaco para una alteración bien identificada | Grupo limitado (200 a 300) de pacientes escogidos | 2 |
| Fase III | Evaluar la seguridad y eficacia en una población relativamente grande | Grupo numeroso (1000 a 3000) de pacientes seleccionados | 3 |
| Fase IV | Evaluar la eficiencia y toxicidad después de la administración crónica | Población general de pacientes | Indefinido |

**NOTAS SOBRE LA CIENCIA Y ARTE DE RECETAR (POSOLOGÍA)**

El momento en el que el médico prescribe o receta es el resultado del proceso de interrogatorio, correlación, inferencia y conclusiones provenientes de la elaboración de una historia clínica cuidadosa y de la exploración física correspondiente. ¿Cuáles son los criterios que el médico aplica para decidir qué medicamento beneficiará a

su paciente?

Éste no es el sitio para recordar las normas éticas y legales relacionadas con la prescripción de medicamentos, pero sí quisiéramos hacer hincapié en algunos puntos de índole práctica, en particular en nuestro medio. Éstos son:

*1*) Cada paciente es un ente único y la interacción entre las características individuales y el grado de avance de la enfermedad da como resultado un proceso patológico particular. Es indispensable pues, tratar de *individualizar* cada tratamiento y obtener los máximos beneficios para el paciente. La utilidad del tratamiento puede definirse con la siguiente ecuación:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| el beneficio que produce | + | los peligros de no tratar la enfermedad | - | la suma de los efectos adversos o colaterales de la terapia | = | utilidad de la terapia |

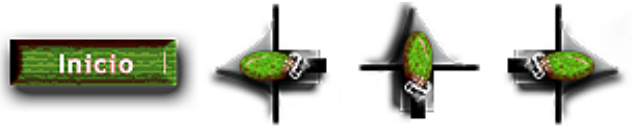
*2*) Existe en el mercado un sinnúmero de presentaciones farmacéuticas equivalentes cuyo precio puede variar en 500%. Muchas veces el profesional no conoce los precios del medicamento que desea prescribir y sólo recuerda el nombre de la muestra médica que el representante del laboratorio le ha obsequiado junto con algún otro producto destinado a "motivar" al médico. Frecuentemente, el medicamento en cuestión no siempre es el más económico. En infecciones por organismos sensibles, la penicilina sigue siendo tan eficaz como cuando se descubrió. No porque un antibiótico sea nuevo o más potente (recordar que esto se refiere sólo a la dosis y no a la eficacia) debe sustituir a uno más viejo y administrarse en mayor cantidad. Y aun en este caso, existen varios precios para la misma penicilina.

*3*) Tanto el médico como el paciente tienen derechos y obligaciones, si se quiere favorecer una buena relación entre las partes. El médico tiene derecho de que su trabajo sea retribuido en forma justa, así como la obligación de prestar un servicio de calidad, amable y responsable (recordando siempre el principio hipocrático de *Primum non nocere* (primero, no dañar). El paciente también tiene derecho de solicitar explicaciones sobre su enfermedad, los exámenes de laboratorio solicitados y sobre el tratamiento indicado, y aún la obligación de seguir las indicaciones del médico, con el fin de recuperar el estado de salud.

# TERCERA PARTE LOS NEUROFÁRMACOS

A CONTINUACIÓN HABLAREMOS DE LAS SUSTANCIAS QUE MUESTRAN efectos sobre funciones neurales básicas o que manifiestan sus propiedades farmacológicas en presencia de alteraciones. Distinguiremos a los neurofármacos de la otra gran familia de drogas, los psicofármacos, que actúan en el SNC, particularmente en las funciones psíquicas o cognoscitivas (Cuarta Parte).


- IX. ANESTÉSICOS
- X. ANALGÉSICOS NARCÓTICOS
- XI. HIPNÓTICOS Y SEDANTES
- XII. ALCOHOL
- XIII. ANTIEPILÉPTICOS
- XIV AGENTES ANTIPARKINSONIANOS
- XV: ANTIESPÁSTICOS

# IX. ANESTÉSICOS

SON SUSTANCIAS que interfieren con la percepción de las sensaciones. Se divide este grupo en: anestésicos generales (que bloquean todo tipo de sensaciones) y anestésicos locales (que actúan solamente en el sitio de administración).

**ANESTÉSICOS GENERALES**

Estos fármacos, la mayoría de los cuales son gases, producen estados de inconsciencia con bloqueo de la información sensorial; dada su potencia y la dificultad de su administración, requieren la competencia de especialistas (los anestesiólogos). Antes de entrar en materia veamos algo acerca de su historia, pues la disponibilidad de drogas que permitieron la realización de intervenciones quirúrgicas sin provocar reacciones dolorosas significó un gran avance en la medicina.

Puede parecer increíble, pero la historia de la anestesia tiene algo menos de 150 años de antigüedad. Hasta antes de 1846, las operaciones quirúrgicas se reducían a casos de emergencia, como amputaciones, drenaje de abscesos o extracción de piedras de la vesícula biliar. No solamente eran altamente dolorosas, sino que frecuentemente se inducían infecciones fatales (tampoco existían la antisepsia y los antibióticos). Hasta ese tiempo, el hombre combatía el dolor con la ingestión de elevadas dosis de alcohol, hachís u opio, e incluso se utilizó en la antigüedad la estrangulación o la concusión cerebral (golpes en la cabeza) para inducir inconsciencia y así efectuar las operaciones. Sin embargo, la técnica más frecuente para impedir que el paciente reaccionara durante la cirugía era la intervención de cuatro hombres fuertes que sujetaban por la fuerza al desdichado.

Es interesante observar que desde el siglo XVIII los químicos habían sintetizado sustancias con propiedades analgésicas como el óxido nitroso, como Priestley en 1776. Pero ¿cómo se podía pensar en métodos para combatir el dolor en una época en que a pocos kilómetros del sitio donde se producían estos descubrimientos se estaba enviando a la hoguera a gente acusada de brujería?

El descubrimiento de la anestesia general es de origen americano y sucedió en el "lejano" oeste norteamericano. Horacio Wells, un dentista observador, notó que en una feria un voluntario inhaló óxido nitroso (éste era el único uso público hasta ese entonces: inducir estados de risa incontrolable) sin mostrar ningún tipo de reacción dolorosa al golpearse una pierna con una silla, en medio de su crisis hilarante, a pesar de que la herida incluso había sangrado. Al día siguiente, Wells le pidió a un colega que le extrajera un diente estando bajo el efecto del "gas hilarante". La operación transcurrió en la ausencia absoluta de dolor y sin ninguna complicación. Sin embargo, y después de haber realizado varios experimentos exitosos, Wells no pudo demostrar lo mismo en una sala de operaciones entre cirujanos, pues el paciente despertó en medio de la cirugía emitiendo terribles alaridos.

Correspondió a William Morton, otro dentista de Boston, realizar exitosamente esta demostración al año siguiente (1846). Morton sabía del trabajo de Wells y estaba atento a la información química sobre gases de posible uso anestésico. Hacia 1800, Faraday había descrito efectos similares a los del óxido nitroso con la administración de éter dietílico. Morton utilizó el éter para su demostración y parte de su éxito se debió al empleo de un dispositivo ideado por él mismo, que permitía la administración del gas en una forma más controlada que la usada por Wells. Había nacido la anestesia general.

A partir de ese momento, se descubrieron otros gases con propiedades anestésicas, como el ciclopropano, el cloroformo, el enflurano, el isoflurano, el halotano, etcétera.

El empleo de otras sustancias que producen relajación muscular permitió utilizar concentraciones más bajas de estos agentes, disminuyendo así el peligro de depresión neurológica irreversible. Tal es el caso del curare, sustancia vegetal empleada desde hace siglos por los indios del Brasil, en la punta de sus flechas. El curare bloquea la transmisión neuromuscular (induce parálisis) y si esto sucede en ausencia de asistencia respiratoria, sobreviene la muerte por asfixia. En el quirófano, el anestesiólogo utiliza suficiente gas anestésico para producir insensibilidad al dolor pero estas concentraciones pueden no ser suficientes para una cirugía abdominal, en la que el cirujano requiere que los músculos de esa región se encuentren relajados. Es allí donde el empleo de relajantes musculares permite no tener que administrar más gas.

En la actualidad, el anestesiólogo emplea "cocteles" de fármacos antes y durante la cirugía. La llamada medicación preoperatoria, aquella que recibe el paciente antes de ser conducido al quirófano, busca disminuir la ansiedad normal del paciente, sin producir somnolencia excesiva, facilitar la inducción (el inicio de la anestesia) sin prolongar la emergencia (la salida de la anestesia), inducir amnesia durante el periodo quirúrgico manteniendo la cooperación del paciente antes de que éste pierda el conocimiento, aliviar el dolor pre y postoperatorio (si se presentara) y minimizar algunos de los efectos adversos de los anestésicos, como salivación, bradicardia (lentificación del ritmo cardiaco) o vómito. Ya que se buscan varios objetivos, usualmente se utilizan dos o tres drogas diferentes. Las más utilizadas son los hipnóticos, los tranquilizantes, opiáceos (sustancias con efecto de tipo morfínico), antieméticos (contra el vómito) y anticolinérgicos. Como para cualquier medicamento, es necesario considerar las características particulares de cada paciente (gravedad del padecimiento, edad, sexo, estado nutricional, edad, etc.) en la elección final de las drogas empleadas.

También se pueden obtener estados anestésicos empleando combinaciones de fármacos administrados por vía endovenosa. Este tipo de anestesia es útil en casos de cirugías breves (p. ejem., la reducción de una fractura) o en los que no requieren de relajación muscular (p. ejem., en casos de quemaduras). La llamada neuroleptoanalgesia es una de ellas, en la que se utiliza una combinación de agente tranquilizante y de opiáceo. La anestesia disociativa es otra en la que se emplean sustancias con propiedades farmacológicas particulares, como la ketamina. Estas drogas se aplican cada vez menos por sus efectos colaterales, o son de uso exclusivo en veterinaria. Sin embargo, algunos derivados de ellas (como la fenciclidina) son objeto de abuso. (En la Quinta Parte de esta obra hablaremos de ellas).

**ANESTÉSICOS LOCALES**

Estas sustancias son drogas que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican localmente al tejido nervioso en concentraciones adecuadas. Existen muchas sustancias capaces de bloquear la transmisión nerviosa, pero la gran ventaja de los anestésicos locales es que su efecto es reversible.

El primer anestésico local descubierto fue la cocaína, un alcaloide contenido en las hojas de una planta que crece en las montañas andinas, entre I 000 y 3 000 metros sobre el nivel del mar, la *Erythroxylon coca*. En 1884, dos jóvenes médicos vieneses, Sigmund Freud y Karl Koller, realizaron uno de los primeros estudios sobre los efectos farmacológicos de la cocaína. Freud notó las importantes reacciones que tenía esta sustancia sobre el SNC y buscando sacar a un colega de la dependencia a la morfina, contribuyó a la creación de uno de los primeros cocainómanos de los tiempos modernos.

La cocaína empezó a utilizarse ampliamente en oftalmología y odontología y, hacia finales del siglo pasado, como anestésico a nivel de la médula espinal. En 1905 se introduce la procaína, el anestésico local sintético prototipo de los actuales. (El problema del abuso de la cocaína se trata más adelante).

Antes de examinar algunos agentes en particular, describiremos las propiedades y efectos farmacológicos comunes a todos los anestésicos locales.

Se trata de sustancias que previenen tanto la generación como la conducción del impulso nervioso, por sus efectos en la membrana celular. Como vimos en la Primera Parte, el impulso nervioso se produce por cambios de la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y potasio. Cuando la membrana se despolariza, el sodio entra rápidamente hacia el interior de la célula, al tiempo que el potasio sale. Es esta inversión momentánea de concentraciones iónicas la que produce el potencial de acción (véase la figura IV.I). Los anestésicos locales impiden estos cambios de permeabilidad iónica membranal y, por lo tanto, que se produzca el mensaje nervioso.

Aunque no sabemos aún qué mecanismos íntimos son los responsables de estos efectos, se han identificado receptores a anestésicos locales que se relacionan directamente con los canales del sodio y que al ser bloqueados, impiden el paso de estos iones.

Las diferencias que se observan en la susceptibilidad de los diferentes tipos de fibras nerviosas (sensitivas, motoras, mielinizadas o no mielinizadas) a los anestésicos locales probablemente se base en diferencias de la concentración y expresión de estos receptores de la membrana celular.

Muchas de las preparaciones comerciales de anestésicos locales contienen también una droga vasoconstrictora, la noradrenalina o la adrenalina. Al producir una constricción de los vasos sanguíneos que se encuentran en el sitio

de la inyección, estas sustancias previenen que el anestésico local pase a la sangre y desaparezca del sitio donde queremos que actúen. El efecto neto es el de una prolongación del efecto anestésico local.

Los efectos farmacológicos de los anestésicos locales se producen en todo tipo de membrana excitable. Por lo tanto, podemos encontrar efectos a nivel de nervios y cuerpos de células nerviosas centrales y periféricas y de músculos esqueléticos, cardiacos y lisos (de vasos y vísceras). Así, si estas drogas llegan al SNC pueden producir estimulación que va desde inquietud y temblor hasta las convulsiones. Esta estimulación es seguida de depresión, que puede conducir al paro respiratorio. En el corazón, los anestésicos locales disminuyen la velocidad de conducción del impulso nervioso y la excitabilidad y fuerza de contracción del músculo cardiaco. Estos efectos se observan, en general, sólo a dosis elevadas.

Como en el caso de cualquier fármaco, puede haber hipersensibilidad (alergia) después de la administración de estas sustancias. Estas reacciones pueden manifestarse como dermatitis, asma o incluso un estado de choque.

Existe gran número de anestésicos locales y no podríamos mencionar aquí todos ellos. Además, su disponibilidad depende del país y de las patentes farmacéuticas, lo mismo que sus nombres comerciales. De acuerdo con sus características fisicoquímicas y su potencia, estas sustancias pueden ser inyectables o de aplicación local.

Para anestesiar las membranas mucosas (nariz, boca, garganta, tráquea, bronquios, esófago, tracto genitourinario) se utilizan la cocaína, la tetracaína y la lidocaína. La procaína y la mepivacaína son ineficaces por esta vía pues no penetran dichas membranas.

La anestesia local por infiltración requiere de la inyección de la droga directamente al sitio que se quiere operar o estimular. Es el tipo de anestesia que se usa cuando se sutura una herida, drena un absceso o extrae un diente. Si la inyección se realiza cerca de una raíz nerviosa, entonces se producirá anestesia de toda la región correspondiente.

Finalmente, si la inyección se infiltra en la médula espinal (dentro del espacio subaracnoideo) se produce anestesia en una región amplia del cuerpo. Es el tipo de anestesia que se utiliza en algunos partos para bloquear la región por debajo del nivel de la inyección.

# X. ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

CONOCIDAS GENERALMENTE COMO NARCÓTICOS (término derivado de *narkotikos*, palabra griega que significa adormecimiento), son sustancias relacionadas con los opiáceos, que se utilizan principalmente para combatir el dolor. No hablaremos aquí del grupo de analgésicos no narcóticos, como la aspirina, ya que éstos deben sus efectos a mecanismos no neurales implicados en procesos inflamatorios.

El grupo de los opiáceos, cuyo prototipo es la morfina, tiene interés particular a partir del descubrimiento de sustancias del tipo de la morfina dentro del cerebro. Son las llamadas encefalinas y endorfinas.

(La historia del opio y sus derivados es interesante, y se verá con más detalle en el capítulo XXVI).

La palabra opio se deriva de jugo en griego, pues la droga se obtiene del jugo extraído de los bulbos de la amapola (*Papaver somniferum*). Los médicos árabes conocían bien sus efectos y probablemente fueron los que introdujeron el opio en el Oriente, donde se le utilizaba básicamente contra la disentería (diarreas agudas). Hacia el siglo XVII, el jugo de amapola era relativamente popular en Europa y hacia el siglo XVIII se fumaba tanto en el Oriente como en el viejo continente.

El opio contiene más de 20 alcaloides. En 1803, el químico alemán Sertürner aisló uno de ellos: la morfina (nombrada así por Morfeo, el dios griego del sueño), y a partir de ese momento se aislaron varios de ellos, como la codeína y la papaverina. Con la invención de la aguja hipodérmica, y la posibilidad de obtener efectos más intensos y rápidos, se inició la era del abuso masivo de opiáceos, en particular durante las guerras en las que a los heridos se les administraba morfina para combatir en forma relativamente indiscriminada el dolor, produciendo así sujetos adictos. Desde la guerra de Secesión en los Estados Unidos de América hasta la guerra de Vietnam, este problema ha transcurrido hasta la fecha. (Nos ocuparemos del problema de esta adicción en la Quinta Parte de esta obra).

A partir de 1915 se sintetizaron compuestos capaces de antagonizar los efectos de los opiáceos. Era necesario contar con tales antídotos para combatir la depresión respiratoria producida por sobredósis de morfina o heroína, y que es la causa más frecuente de muerte por intoxicación de opiáceos. Pero como veremos más adelante, el uso de estos antagonistas puede ser peligroso en sujetos adictos, pues su administración induce la aparición brusca del síndrome de abstinencia o supresión (que se describirá después).

La síntesis química de sustancias derivadas de la morfina produjo nuevos medicamentos con efectos analgésicos por un lado, antagonista por otro, y también mezclas de ambos. La existencia de sustancias con efectos tan variados hizo pensar en la existencia, a nivel del sistema nervioso, de diferentes tipos de receptores a los opiáceos. En 1973, tres grupos diferentes de investigadores reportaron el descubrimiento de sitios de reconocimiento (receptores) a opiáceos en el sistema nervioso de mamíferos. Dos años después, John Hughes y Hans Kosterlitz, en Inglaterra, reportan el aislamiento, a partir de extractos de cerebro de puerco, de dos sustancias de tipo peptídico (los péptidos, formados por aminoácidos, son las moléculas que integran las proteínas) que mostraban efectos del tipo de la morfina y que se podían revertir con naloxona, el antagonista a opioides más potente que se conocía hasta esa fecha (en farmacología, la disponibilidad de antagonistas puros y específicos es fundamental para el estudio de los receptores). A estos péptidos les llamaron encefalinas. El mismo año, el grupo de Avram Goldstein, en la Universidad de Stanford, describía una sustancia, también de tipo polipeptídico, en la glándula pituitaria (hipófisis) de bovino con actividad del tipo opioide, a la que denominaron β- endorfina. En la actualidad, se conocen tres familias de péptidos opioides: las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas. Cada una de estas familias se deriva de un precursor distinto y tiene una distribución anatómica diferente. Estos precursores se conocen como proencefalina, proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina, respectivamente. Cada uno de ellos da lugar a varias sustancias activas. Dependiendo en qué parte de la cadena peptídica se haga un corte (que se realiza por peptidasas específicas que reconocen la secuencia de aminoácidos en particular), se obtienen polipéptidos con efectos diferentes.

En un mecanismo ingenioso que la naturaleza ha creado para ejercer un control más fino de las funciones biológicas a partir de una sola sustancia, al hacer que ésta se encuentre formada, a su vez, por otras sustancias también activas (como una fruta que fuera la unión de todas las frutas y que contuviera todos los sabores, colores,

texturas y olores de todas las frutas. El árbol que produjera esta fruta primigenia poseerla la capacidad de producir cualquier fruta, pues contarla con todo lo necesario para ello y sabría cómo utilizarlo [enzimas, transportadores, almacenes, etc.] Podría ser el bíblico árbol del saber, también sabedor de la manzana de Adán).

Por ejemplo, la POMC contiene la secuencia de aminoácidos de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), de la adrenocorticotropina (ACTH) y de la β- lipotropina. En la β- lipotropina, proteína presente en la hipófisis, constituida por 91 aminoácidos, se encuentra incluida la β- endorfina y la β-MSH. La β- endorfina, a su vez, incluye una encefalina. Y así sucesivamente (véase la figura X.I).

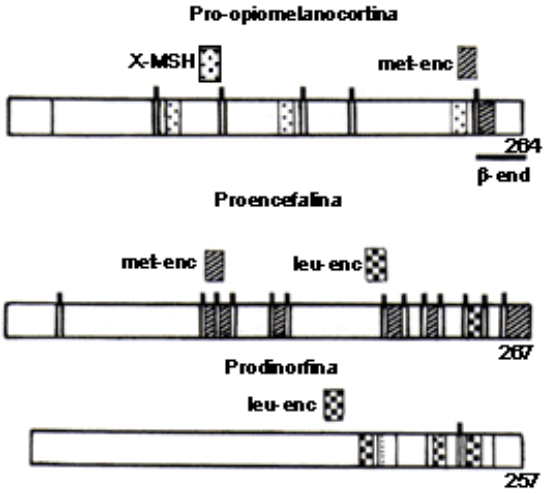



**FIGURA X.I.** ***Precursores de las proteínas opioides. Las tres proteínas precursoras principales de los péptidos opioides, representadas con barras, formadas por cadenas de aminoácidos son: la proopiomelanocortina, la proencefalina y la prodinorfina. Estas proteínas contienen varios péptidos neuroactivos y también varias copias del mismo péptido, como se ilustra con los pequeños cuadros colocados encima de la proteína, con diferente dibujo. Por ejemplo, la proencefalina contiene seis copias de la secuencia de aminoácidos que codifican para la síntesis de la metionina-encefalina. MSH: hormona estimulante de los melanocitos, de la cual se pueden tener varios subtipos, indicados aquí por la x,*** α ***- MSH,*** β ***- MSH,*** γ ***- MSH, etc.,*** β ***- end:*** β ***- endorfina; leu-enc: leucina - encefalina; met-enc: metionina-encefalina.***

La estructura química de las encefalinas y las endorfinas es totalmente distinta. Son péptidos cuyo efecto sólo puede ser demostrado en preparaciones experimentales de células u órganos aislados (*in vitro*) y por aplicación directa al tejido nervioso. Ésto se debe a que a su administración sistémica le sigue rápidamente su destrucción por peptidasas (enzimas que rompen cadenas peptídicas) del plasma. Actualmente se están buscando opioides resistentes a estas peptidasas que puedan tener un uso clínico y que no tengan los riesgos de toxicidad y dependencia.

Se han encontrado, hasta la fecha, tres familias de receptores de opioides en el SNC, designados como μ (mu), κ (kappa) y δ (delta), cada uno de ellos con al menos dos categorías. Cada uno de estos receptores tiene diferentes afinidades para agonistas y antagonistas, así como diferente localización (y posiblemente, diferente función), pero comparten una serie de características: frecuentemente se localizan en las terminales nerviosas presinápticas, en donde ejercen un control inhibitorio de la liberación de neurotransmisores. También, un gran número de ellos se encuentran acoplados a proteínas G, segundos mensajeros que regulan el tránsito de señales transmembranales (véase la Segunda Parte de esta obra).

No tratamos aquí de abrumar al lector con tanta información relativa a esta multiplicidad de receptores, sino de abrir perspectivas de las posibilidades farmacológicas de este conocimiento: el diseño de analgésicos potentes que no produzcan dependencia, la síntesis de antidiarreicos sin efectos narcóticos, la síntesis de antitusivos eficaces y poco tóxicos, etc., serán posibles en el futuro gracias a este conocimiento. Pero volvamos a nuestro tema.

Tomaremos a la morfina como prototipo de sustancia opioide, ya que sigue siendo la referencia contra la cual comparamos a las demás. Como decíamos, es un alcaloide que se extrae del exudado lechoso obtenido de la amapola el cual, una vez seco y convertido en polvo, constituye el opio. A partir de la modificación química de la molécula de la morfina podemos obtener derivados más potentes, como la heroína, antagonistas, como la naloxona, o fármacos con efectos más circunscritos, como la apomorfina, sustancia que no tiene propiedades analgésicas pero que es un potente emético (inductor de vómito).

La morfina y sus derivados tienen gran número de efectos sobre el sistema nervioso y sobre el sistema gastrointestinal. Entre ellos tenemos el de analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo, depresión respiratoria, disminución de la motilidad del tubo digestivo, náusea, vómito y otras reacciones sobre el SNA y endocrino.

Esta diversidad de efectos se debe a los diferentes tipos de receptores a los opiáceos que se encuentran en el tejido nervioso, tanto central como periférico. Mencionemos aquí que el sistema gastrointestinal contiene tantas neuronas como las que tiene el cerebro, con tantos neurotransmisores como los del SNC.

La analgesia producida por la morfina tiene la particularidad de que ocurre sin pérdida de la consciencia y no afecta otras modalidades sensoriales. En sujetos con dolor, éste puede volverse más tolerable o incluso desaparecer totalmente. Si se administra el alcaloide a sujetos sin dolor, los efectos no siempre son agradables, y pueden tener náusea, vómito, somnolencia, apatía, y letargo. A medida que la dosis aumenta, los efectos subjetivos se vuelven más pronunciados. En sujetos habituados, el efecto euforizante es también mayor. Con dosis de 15 a 20 mg, indujo dolores muy intensos se alivian, aunque con estas dosis la depresión respiratoria —principal efecto tóxico de la morfina— constituye un peligro importante.

Los efectos analgésicos de la morfina se producen tanto a nivel del cerebro como de la médula espinal, y ambos son sinérgicos (esto es, se suman uno al otro). Los efectos centrales son múltiples: además de la analgesia se puede observar disminución de la temperatura corporal y alteraciones neuroendócrinas por acciones en el hipotálamo. La morfina y derivados producen, en forma característica, constricción pupilar (miosis). En casos de abuso o sobredósis por morfina o sus derivados, las pupilas aparecen como puntos (grado máximo de miosis), siendo este signo patognomónico (es decir, característico y suficiente para establecer el diagnóstico).

Otra de las acciones clásicas de los opioides es la depresión respiratoria. Ésta aparece incluso con dosis bajas, y va aumentando a medida que se incrementa la dosis. El mecanismo de esta depresión radica en la disminución de la sensibilidad del tallo cerebral al aumento de la concentración sanguínea de $CO_2$ (lo cual usualmente estimula la respiración). Ésto mismo sucede normalmente durante el sueño, y los efectos de la morfina y del sueño se adicionan. En términos prácticos esto quiere decir que en casos de intoxicación, es esencial no permitir que el sujeto duerma, porque la depresión respiratoria aumentaría y, consecuentemente, el riesgo de muerte por asfixia.

Un efecto relacionado con este último problema es el antitusivo. La morfina y derivados (como la codeína y el dextrometorfán), deprimen el reflejo de la tos. El uso de jarabes que contienen estos derivados es relativamente frecuente.

A nivel gastrointestinal, los opioides son conocidos desde hace siglos por sus efectos antidiarreicos, los cuales persisten aún después de la administración crónica. Disminuyen el tránsito intestinal por aumento del tono muscular desde el estómago hasta el colon, y disminuyen las secreciones estomacal, intestinal, pancreática y biliar. En relación con esto último, no se recomienda usar la morfina en casos de cólico biliar, pues el aumento del tono en el conducto biliar (el que comunica la vesícula biliar con el intestino) produce aumento de la presión dentro del canal, lo cual puede aumentar mucho el dolor cólico.

Otra de las acciones bien conocidas de los opioides es la de producir tolerancia (es decir, aumento de la dosis para obtener el mismo efecto), dependencia física y susceptibilidad al abuso. Esta tríada constituye parte del cuadro conocido como adicción, del cual hablaremos con más detalle posteriormente.

Entre los efectos indeseables de los opioides podemos incluir la depresión respiratoria, náusea, vómito, mareo, confusión mental, comezón, constipación, aumento de la presión del conducto biliar, retención urinaria y caída de la presión arterial.

También es necesario tener cuidado con las mujeres embarazadas en el momento del parto por el peligro de depresión respiratoria (el opioide puede llegar al feto, en el que produce efectos más prolongados que en la madre). También en los ancianos se observan efectos más duraderos que en sujetos jóvenes.

Las acciones farmacológicas que hemos descrito pueden alterarse por la presencia de enfermedades. Por ejemplo, dado que los opioides, al igual que la mayoría de las drogas se metabolizan en el hígado, es necesario tener cuidado en pacientes con daño hepático (hepatitis, cirrosis, etc.) en quienes los efectos serán más prolongados y potencialmente más tóxicos. Lo mismo ocurre en sujetos con limitaciones respiratorias como los fumadores crónicos o aquellos que padecen enfisema, en los que la depresión respiratoria producida por los opioides puede amplificarse.

Finalmente, recordemos que las mezclas de fármacos pueden ser peligrosas. En el caso de los opioides, los efectos depresores se pueden exagerar y prolongar con tranquilizantes (fenotiazinas) y agentes antidepresivos.

Los usos más frecuentes de los opioides son: como analgésicos (pero recuérdese que habitualmente, la aspirina es eficaz en un gran número de casos y hay dolores causados más que nada por ansiedad y tensión que no deben ser tratados con analgésicos narcóticos), antitusivos y drogas antidiarreicas. Se pueden también utilizar en analgesias o anestesias obstétricas o en pacientes con cáncer terminal.

Existen numerosos agentes sintéticos o semisintéticos en el mercado con electos opioides. Uno de los más empleados es la meperidina (Demerol®), la cual actúa como la morfina misma, aunque con algunas diferencias importantes, como el cuadro de intoxicación, que a diferencia de la morfina, puede aparecer bajo la forma de excitación central, con temblores y hasta convulsiones. El principal uso de la meperidina es como analgésico, con la ventaja sobre la morfina que puede administrarse por vía oral.

Un derivado de la meperidina, el difenoxilato (Lomotil® y otros), se utiliza frecuentemente como antidiarreico, al igual que la loperamida (Imodium® y otros).

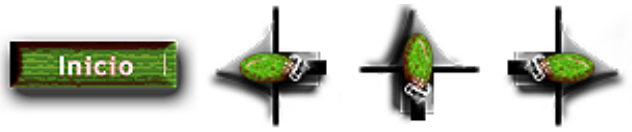
El fentanyl es un opioide sintético relacionado con la morfina, aunque es casi 80 veces más potente como analgésico. Se utiliza combinado con el droperidol, un tranquilizante mayor, para inducir anestesia. La metadona es otro agonista morfínico de tipo μ(mu) con propiedades muy útiles, como eficacia analgésica (incluso administrada por vía oral), larga duración de acción para suprimir la aparición del síndrome de abstinencia en sujetos adictos (véase la Quinta Parte) y su tendencia a mostrar efectos persistentes después del uso repetido (la miosis y la depresión respiratoria se aprecian por más de 24 horas después de la administración de una dosis única). La metadona se usa primariamente como analgésico en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides y en heroinómanos.

Otro derivado opioide usado como analgésico es el propoxifeno (Darvón® y otros), el cual es eficaz por vía oral y potencia sus efectos cuando se administra junto con aspirina.

Mencionemos, para terminar, que existen otros agentes opioides que tienen efectos mixtos, ya sea de agonista-antagonista (nalorfina, ciclazocina, etc.) o de agonista parcial (buprenorfina) y que son el resultado de los esfuerzos de químicos y farmacólogos que buscan producir un fármaco más eficaz y menos tóxico.

Finalmente, el grupo de antagonistas opioides merece una mención particular. Se trata de agentes que, en ausencia de narcóticos, no tienen ningún efecto. Sin embargo, en situaciones en las que el sistema de opioides endógenos se activa, como en los casos de dolor, ejercicio, choque o en algunos tipos de estrés, muestran efectos. En la medida que va descubriéndose la participación de endorfinas, encefalinas y dinorfinas en la fisiopatología de algunas alteraciones neurológicas, este grupo de fármacos va encontrando indicaciones de uso, además de su utilización para el estudio de las funciones posibles de los opioides endógenos en relación con el ejercicio (el placer que experimentan las personas que hacen ejercicio en forma regular estaría ligado a la secreción de estos agentes), al efecto placebo o a la acupuntura.

La naloxona es el antagonista prototipo y se utiliza sobre todo para revertir los efectos depresores de los opiáceos en anestesia y en el diagnóstico de adicción a opioides (la inyección de naloxona o nalorfina en sujetos dependientes a narcóticos induce el síndrome de abstinencia). El uso de antagonistas en casos de choque, enfermedad cerebrovascular o trauma neurológico está estudiándose actualmente.


Inicio

# XI. HIPNÓTICOS Y SEDANTES

EN ESTE GRUPO DE SUSTANCIAS encontramos a todos aquellos polvos, pociones, filtros o bebidas que se han empleado para inducir el sueño. Ya sea para fines oscuros, románticos o médicos, el hombre ha empleado bebidas alcohólicas, derivados del opio o extractos de diferentes hierbas para inducir un estado de inconsciencia durante el cual pueden pasar muchas cosas. ¡Cuántas novelas no se han escrito utilizando este elemento!

A excepción de las benzodiazepinas (BDZ), los fármacos llamados hipnóticos-sedantes pertenecen a un grupo de sustancias que deprimen el SNC de una manera no selectiva y, dependiendo de la dosis, producen calma o somnolencia (sedación), sueño (hipnosis farmacológica), inconsciencia, anestesia quirúrgica, coma y depresión fatal de las funciones respiratoria y cardiaca. Estos efectos son los mismos que, dependiendo de la dosis, observamos con varios alcoholes, incluido al etanol.

Una droga sedante disminuye la actividad, modera la excitación y calma al que la recibe. Una droga hipnótica produce somnolencia y facilita el inicio y el mantenimiento de un estado de sueño parecido al normal. A este efecto se le ha llamado hipnosis, sin que esto tenga relación con ese estado inducido artificialmente por sugestibilidad.

La sedación puede ser también un efecto adverso de muchos fármacos que no son sedantes propiamente, ni son capaces de producir anestesia. Las BDZ, a pesar de que tampoco producen anestesia, se consideran como sedantes e hipnóticos. Estas sustancias también se utilizan como relajantes musculares, antiepilépticos o para producir sedación y amnesia en sujetos antes de una cirugía. (El efecto ansiolítico se tratará en el capítulo XVIII).

El etanol, a pesar de que comparte muchas de las propiedades de las drogas sedantes e hipnóticas, no se utiliza con fines terapéuticos. (El aspecto toxicológico y de adicción al alcohol será tratado en la Quinta Parte).

La primera sustancia introducida específicamente como sedante y un poco más tarde como hipnótico fue el bromuro; en 1853 y hasta 1900, los únicos fármacos sedantes-hipnóticos disponibles eran el hidrato de cloral, el paraldehído, el uretano y el sulfonal. En 1903 se empezó a utilizar el primer barbitúrico, el barbital, y en 1912 el fenobarbital. El éxito de los barbituratos significó la síntesis de más de 2 000 derivados, con casi 50 de ellos distribuidos comercialmente, y también la lentitud para buscar nuevos agentes que tuvieran efectos parecidos. En los años 50 se describe el efecto de amansamiento de animales producido por la cloropromazina y el meprobamato, y el desarrollo de técnicas de evaluación conductual más complejos permitió a Sternbach y Randall, en 1957, el descubrimiento de los efectos únicos del clorodiazepóxido, la primera benzodiazepina. Este agente empezó a utilizarse en la clínica en 1961 significando una revolución en la neuropsicofarmacología. En la actualidad, se han sintetizado más de 3 000 BDZ, se han probado más de 120 y más de 30 se encuentran en uso clínico. Su extraordinaria popularidad se basa en su capacidad para reducir la ansiedad (definida como angustia en ausencia de un objeto real que la produzca directamente) sin interferir demasiado con otras funciones ligadas al estado de consciencia. Sin embargo, todas las BDZ tienen efectos sedantes e hipnóticos, propiedades que han hecho que se les utilice ampliamente en lugar de los barbitúricos. Varias de ellas también se usan, por periodos breves, como relajantes musculares. (Su aplicación para combatir la ansiedad se verá en la el capítulo XVIII, y los aspectos relacionados con su abuso en la Quinta Parte).

**BENZODIAZEPINAS**

Estas sustancias producen una gran variedad de efectos, que incluyen la sedación, el sueño, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada (olvido de situaciones a partir de la administración de la sustancia) y actividad anticonvulsiva. A pesar de que todas las benzodiazepinas (BDZ) tienen acciones similares, existen diferencias en la selectividad con la que cada una de ellas produce alguno de los efectos mencionados. Por lo mismo, su uso clínico varía. La profundidad de los efectos depende de la dosis. A medida que ésta aumenta, van apareciendo signos de sedación, sueño y hasta coma.

Se ha debatido mucho si el uso prolongado de las BDZ induce tolerancia (acostumbramiento). Hay pacientes que no tienen necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto, mientras que otros van incrementándola con el tiempo. En este último grupo se ha visto una tendencia a desarrollar dependencia.

Otro de los efectos de las BDZ que sigue bajo discusión es el de hipnosis. ¿Qué tan normal es el sueño producido por estas drogas? Uno de los efectos más claros es la disminución de la latencia para iniciar el sueño. En otras palabras, después de tomar una BDZ nos dormimos más rápido. Sin embargo, la calidad del sueño inducido por fármacos es diferente al sueño normal y es frecuente observar un fenómeno de "rebote" al suspender la administración crónica de hipnóticos, esto es, aumento de la proporción de ciertas fases del sueño que sobrepasa la normal. Además, los efectos sedantes pueden continuar durante el día y esto puede constituir un peligro en trabajadores que manejan maquinaria o son conductores de vehículos.

Otro peligro potencial es la combinación de BDZ y alcohol, pues la mezcla produce potenciación de los efectos depresores de ambas drogas.

En nuestra sociedad, otra de las complicaciones de creciente incidencia es el abuso y la dependencia a las drogas. Aunque ésta se verá en detalle en la Quinta Parte, digamos sólo que dado que las BDZ se han vuelto de uso masivo, la posibilidad de dependencia debe considerarse y, después del uso prolongado, es necesario suspender la administración en forma gradual para evitar la aparición de síndrome de abstinencia o supresión.

**BARBITÚRICOS**

Estas sustancias deprimen en forma reversible la actividad de todos los tejidos excitables, pero particularmente la del tejido nervioso. La intensidad de sus efectos depende de la dosis administrada, desde el rango de la sedación hasta el coma potencialmente irreversible. También existen varios tipos de barbitúricos los cuales, de acuerdo con su estructura química, producen efectos más o menos prolongados, o la acentuación de propiedades particulares. El fenobarbital, por ejemplo, es utilizado más como anticonvulsivante que como sedante o hipnótico.

Todos estos agentes pueden producir un estado de excitación transitoria por depresión de sistemas inhibitorios. En otras palabras, desinhiben. Este efecto de desinhibición del comportamiento que se busca frecuentemente con el sedante-hipnótico y con el alcohol (del que hablaremos en el siguiente capítulo) se puede también presentar con los barbitúricos. Y como con el alcohol, las características de esta excitación dependerán de la dosis, la personalidad del sujeto y el entorno.

El sueño producido por los barbitúricos es cuantitativamente similar al producido por las BDZ: acortamiento de la latencia para iniciar el sueño, aumento de su duración (para los agentes de acción intermedia o larga, como veremos un poco más adelante), disminución de la duración de la fase de movimientos oculares rápidos (MOR) y "rebote" al suspender su administración. También puede presentarse una sensación de "cruda" o resaca al día siguiente, con lentificación de los reflejos y somnolencia.

Tanto las BDZ como los barbitúricos ejercen sus efectos por facilitación de la neurotransmisión GABAérgica mediada por iones de cloro (véase el capítulo V).

La tolerancia y dependencia a los barbitúricos ocurre tanto a nivel de sus efectos neurológicos como de su metabolismo. En el caso de este último, a causa de que estas drogas estimulan la producción de las mismas enzimas hepáticas que las degradan, por lo que a medida que la administración se prolonga, se produce un aparato metabólico también más grande para degradarlas. Siempre y cuando no exista daño hepático (como la cirrosis), en cuyo caso los efectos tóxicos aparecen más pronto y son más intensos. Lo mismo puede suceder con hígados sanos cuando se combinan barbitúricos con etanol.

La muerte por intoxicación barbitúrica (accidental o voluntaria) ocurre por depresión respiratoria.

Estas drogas pueden utilizarse como anestésicos, sedantes o hipnóticos, dependiendo básicamente de la duración de sus efectos, la cual depende, como habíamos mencionado, de sus características fisicoquímicas. Así, tenemos barbitúricos de acción ultracorta (se administran por vía endovenosa para poder controlar sus potentes efectos), corta, intermedia o larga, con efectos que van desde minutos a horas. Por ello, en anestesia se utiliza un tipo de barbitúricos y para tratar convulsiones, se usa otro.

**OTROS AGENTES**

Existen otras drogas que también son utilizadas para inducir el sueño. El hidrato de cloral puede emplearse en sujetos que no toleren las BDZ o los barbitúricos para obtener los mismos efectos. Existen diferencias por

supuesto. Esta sustancia es más irritante para el estómago e intestino, tiene mal sabor, puede producir mareo y pesadillas y está contraindicado en pacientes con daño hepático o renal. Además, el uso continuo de hidrato de cloral produce tolerancia, dependencia física y adicción, con la aparición del síndrome de abstinencia al suspender bruscamente su administración. Otras sustancias con efectos similares son el etoclorvinol, la glutetimida, el metiprilón, el meprobamato, el paraldehído, el etinamato, el etomidato, etcétera.

Terminemos con este grupo de sustancias hablando un poco de su uso básico: como somníferos. Antes de decidir la toma de alguno de ellos es necesario saber de qué tipo de insomnio se trata. Existen sujetos a los que les cuesta trabajo empezar a dormir, mientras que otros se despiertan muy temprano y no pueden volver a conciliar el sueño; existen también casos de sujetos que se quejan de despertar demasiadas veces durante la noche. Lo primero que hay que hacer es buscar si no existe una causa identificable que esté produciendo el insomnio, como dolor, penas, preocupaciones ligadas a la familia, al trabajo, a la salud, etc. En estos casos, se pueden usar benzodiazepinas para disminuir la ansiedad y preocupaciones y facilitar el inicio del sueño, pero no se recomienda prolongar este tratamiento por más de tres semanas. Recuerde que es necesario descontinuar el tratamiento lentamente. Pero repetimos: es mejor identificar las causas del insomnio, que solucionarlas farmacológicamente. A largo plazo, sólo logramos complicar los problemas ligados al insomnio, con una eventual dependencia y adicción.

# XII. ALCOHOL

CONTRARIAMENTE a lo que mucha gente piensa, el alcohol es un depresor del SNC. Aquellas personas que sienten poder hacer mejor muchas cosas (hablar, bailar, manejar, etc.) después de haber ingerido "algunos tragos" se equivocan. Ese estado de aparente bienestar y relajación proviene de la desinhibición que resulta de la depresión de mecanismos inhibitorios. El sistema nervioso es particularmente sensible a los efectos del alcohol, y son los procesos inhibitorios los inicialmente afectados. Y al disminuir la inhibición, el equilibrio de la excitabilidad cerebral se pierde —momentáneamente— a favor de la excitación. Como ocurre con la mayoría de las drogas, sus efectos dependen de la dosis. Los centros superiores se deprimen primero: el habla, el pensamiento, la cognición y el juicio. A medida que la concentración alcohólica aumenta en la sangre, se deprimen los centros inferiores, incluyendo la respiración y los reflejos espinales. A dosis mayores tanto los mecanismos inhibitorios como los excitatorios se afectan. Es así como la intoxicación alcohólica puede llegar hasta el estado de coma. (El importante problema que significa el abuso del alcohol y sus consecuencias será tratado en la Quinta Parte). En esta sección veremos algunos aspectos históricos del alcohol y otros más farmacológicos que toxicológicos.

Los efectos del alcohol probablemente han sido conocidos por la humanidad desde los principios de su historia, pues las condiciones necesarias para su producción han existido desde hace milenios: azúcar, agua, levaduras (un tipo de bacterias) y temperatura adecuada. El proceso por medio del cual estos elementos se mezclan para formar el alcohol se denomina fermentación. Elefantes, mandriles, pájaros, cerdos salvajes y hasta abejas buscan la fruta fermentada quizá no sólo por su alto contenido de azúcar, sino quizá también por su contenido alcohólico. Se han visto elefantes tropezando uno contra el otro, pájaros que chocan contra ventanas o postes y abejas que vuelan en forma errática después de haber consumido esta fruta que nosotros consideraríamos podrida.

Los egipcios tenían destilerías desde hace 6 000 años, dando crédito al dios Osiris por el regalo del vino. Los antiguos griegos empleaban frecuentemente el vino y daban gracias al dios Baco, o Dionisio, por su introducción (de allí el término bacanal para referirse a una celebración en la que se distribuyen generosas raciones de bebidas alcohólicas). Los romanos continuaron con esta tradición y en la Biblia se encuentran hasta cinco términos diferentes para referirse a cinco tipos distintos de alcohol. En el México prehispánico se preparaban bebidas alcohólicas tanto a partir del maguey (pulque) como del maíz mismo (recordemos el tesgüino de los tarahumaras) y el mito nos dice que Quetzalcóatl se exilió por haber caído en la tentación de la embriaguez, a la que lo condujeron sus enemigos.

**FIGURA XII.I.** ***La destilación del alcohol. La palabra*** **destilación** ***proviene del latín*** **destillare,** ***que equivale a "goteo", refiriéndose a los últimos pasos del proceso por el cual el vapor se condensa para formar un líquido. Así se incrementa el contenido alcohólico de líquidos obtenidos de la fermentación. La destilación se realiza en alambiques. La figura muestra el que se utilizaba en la Edad Media.***

En el México prehispánico se preparaban bebidas alcohólicas tanto a partir del maguey (pulque) como del maíz mismo (recordemos el tesgüino de los tarahumaras) y el mito nos dice que Quetzalcóatl se exiló por haber caído en la tentación de la embriaguez, a la que lo condujeron sus enemigos.

La palabra alcohol proviene del árabe *alkuhl*, que se refiere a algo sutil, al "espíritu" del vino. El alambique, aparato para destilar el alcohol, fue también inventado por los árabes por los años 800, e introducido en Europa hacia 1250. Hasta esos años, y dependiendo del contenido de azúcar, el contenido máximo de alcohol de las bebidas nunca sobrepasaba del 12 al 14% (concentraciones mayores matan las levaduras). El proceso de destilación aumenta esta proporción hasta cerca del 50% (la potencia "probada" (*proof*) de una bebida es el doble de la potencia porcentual por volumen; o sea, una bebida que contiene 50% de alcohol es igual a 100 *proof*. El alcohol absoluto es 200 *proof*).

Además de su contenido de alcohol, las bebidas contienen otros elementos químicos que le imparten sabor, color, olor y otros efectos característicos. Estos elementos se llaman congéneres. El vodka y la ginebra contienen menos congéneres que el whisky o el ron.

Existe una estrecha relación entre el nivel de alcohol en la sangre, el grado de depresión del SNC y la conducta. En el cuadro XII.I se ilustra la relación entre el número de "tragos", las concentraciones sanguíneas de etanol y los efectos físicos y psicológicos. Precisemos desde ahora que estos efectos dependen en gran medida de la exposición previa del sujeto al alcohol, de la frecuencia de la ingestión de bebidas alcohólicas, de comida en el estómago y de otros factores más subjetivos como la situación en la que se bebe (en un bar, con los amigos, en una fiesta, en el trabajo), del humor y de la experiencia previa. Cada persona tiene su patrón particular de funcionamiento psicológico y sus expectativas normales como ante las drogas.

Los congéneres también modifican la absorción del alcohol en el estómago e intestino: mientras mayor sea la proporción de éstos en la bebida, más lenta será la absorción del alcohol. Tal es el caso de la cerveza y el vino. Por el contrario, el gas carbónico en la bebida aumenta la absorción. Esto ocurre con las mezclas con agua mineral, quina, etc., o en el caso de la champaña.

Una vez que el alcohol alcanza la sangre, se distribuye en forma homogénea en todo el organismo, incluyendo la circulación fetal en las mujeres embarazadas.

**CUADRO XII.I.** ***Efectos físicos y psicológicos de varias concentraciones sanguíneas del alcohol****

| *Número de "tragos"*+ | *Alcohol en la sangre (%)* | *Efectos físicos y psicológicos* |
|---|---|---|
| 1 | 0.02-0.03 | Sin efectos evidentes. Ligera elevación del estado de ánimo |
| 2 | 0.05-0.06 | Sensación de relajación, calor, disminución del tiempo de reacción y de coordinación fina |

| | | |
|---|---|---|
| 3 | 0.08-0.09 | alteración ligera del equilibrio, del habla, de la visión, del oído. Sensación de euforia; pérdida de la coordinación motora fina |
| | 0.10 | Intoxicación legal en algunos estados de EUA |
| 4 | 0.11-0.12 | La coordinación y el equilibrio se dificultan; alteración de las facultades mentales y del juicio |
| 5 | 0.14-0.15 | Alteración mayor del control físico y mental: habla y visión difíciles |
| 7 | 0.20 | Pérdida del control motor (requieren de ayuda); confusión mental |
| 10 | 0.30 | Intoxicación severa; control consiente mínimo |
| 14 | 0.40 | Inconsciencia; umbral del estado de coma |
| 17 | 0.50 | Coma profundo |
| 20 | 0.60 | Muerte por depresión respiratoria |

* Estos efectos se encuentran en sujetos no habituados al alcohol y en los que el intervalo entre cada bebida es de menos de 60 minutos.

+ Un "trago" se refiere al equivalente de una cerveza o de uan onza (28 ml) de whisky.

Las bebidas alcohólicas prácticamente no contienen vitaminas, minerales, proteínas o grasa sino básicamente un tipo de carbohidratos que no pueden ser usados por la mayoría de las células; éstos deben ser metabolizados (por una enzima que se encuentra casi exclusivamente en el hígado: la deshidrogenasa alcohólica). El alcohol provee más calorías por gramo que los carbohidratos o las proteínas. Por este hecho, el apetito del bebedor puede ser satisfecho, pero no así sus requerimientos de vitaminas, minerales y proteínas. Es frecuente encontrar estados graves de deficiencia vitamínica y proteica en alcohólicos crónicos. Son sujetos que beben mucho y comen mal.

El etanol se convierte en el hígado en acetaldehído y éste en acetato. Así se metaboliza del 90 al 98% del alcohol; el resto se elimina por la respiración y la orina, las lágrimas o el sudor. El metabolismo del alcohol difiere del de muchas otras drogas: el ritmo de éste es constante en el tiempo. En sujetos con función hepática normal se metabolizan aproximadamente l0 ml de alcohol por hora. Si se ingiere un volumen superior, el alcohol se empieza a acumular en la sangre —y por lo tanto, en el cerebro— y sus efectos aumentan. Como vimos en la Primera Parte, sólo el fármaco en estado libre tiene efectos. Por lo tanto, este alcohol en estado libre no metabolizado, es el que ejerce sus efectos embriagantes, o lo que es lo mismo, depresores de la función cerebral.

El alcohol induce daño hepático (véase la figura XXIII.I). Provoca aumento en la producción de ácido láctico, lo cual produce cambios en el estado de acidez del organismo; aumenta también la producción de ácidos grasos, de ácido úrico (producto tóxico de desecho) y eleva la excreción urinaria de varios iones esenciales como magnesio, calcio y cinc.

El uso continuo o frecuente de alcohol induce tolerancia como los barbitúricos y otras drogas. Esta tolerancia o acostumbramiento se debe a la inducción enzimática, o sea, al aumento de la cantidad y actividad de la deshidrogenasa alcohólica (la enzima que metaboliza el alcohol). También el tejido nervioso se acostumbra, hasta cierto punto, a la presencia continua del alcohol: la conducta del sujeto se va adaptando a los cambios inducidos

por la bebida del habla, la visión y el control motor. Por supuesto, estos cambios adaptativos desaparecen cuando el alcohol en la sangre alcanza niveles suficientes, lo que frecuentemente sucede en casos de abuso.

Los efectos agudos del alcohol, además de manifestarse de manera privilegiada en el sistema nervioso, también se expresan en el resto del organismo. En cantidades moderadas, aumenta la frecuencia cardiaca, dilata los vasos sanguíneos en brazos, piernas y cara, lo que produce esa sensación de calor tan buscada en tiempo frío. Sin embargo, una hora después, la misma persona se encuentra con más frío que antes, pues la vasodilatación ha provocado pérdida de calor (¡por lo que si desea usted conservar el calor, mejor no consuma alcohol!)

El alcohol irrita directamente el sistema gastrointestinal (acuérdese lo que sucede cuando se aplica alcohol a una herida abierta, lo mismo sucede con la mucosa) e indirectamente, al estimular la secreción de jugos gástricos. Por estas razones, los pacientes con úlcera péptica deben evitar el alcohol. Además, induce náusea. Estos efectos irritantes del alcohol se traducen en gastritis (inflamación de la mucosa gástrica) que forma parte del cuadro de "cruda" o "resaca" tan conocido por algunos. Y a propósito de la cruda: no existe un remedio eficaz contra ella. Todas las fórmulas transmitidas por la publicidad o de boca a oreja, o no han sido probadas de manera controlada, o se ha demostrado que no resultan.

Otro de los efectos conocidos del alcohol es la estimulación de la producción de orina (diuresis). Parte de esta reacción se debe a las grandes cantidades de agua que usualmente se ingieren con el alcohol, y por otra parte, a la depresión de la producción de hormona antidiurética liberada por el hipotálamo y que regula la eliminación de agua por el riñón.

Éstos son los efectos de dosis moderadas de alcohol; en este caso, el daño es limitado, excepto en mujeres embarazadas, en las que el alcohol puede afectar al feto y producir retardo mental irreversible. Sin embargo, el consumo de grandes cantidades de alcohol daña el corazón (trastornos del ritmo cardiaco e incluso insuficiencia cardiaca) y el hígado, cuya consecuencia es la cirrosis, a causa de la pérdida de las células hepáticas (lo que significa menor producción de bilis), que conlleva una mala digestión de los alimentos (indigestión), pérdida de peso, constipación, etc. La pérdida celular da lugar a una cicatriz y al depósito de grasa en el sitio afectado. En el caso del sistema nervioso, se pueden observar trastornos mentales serios, pérdida de la memoria, deterioro del aprendizaje, inflamación de los nervios (polineuritis), incluso llegar al llamado síndrome de Korsakoff, estado psicótico (de pérdida de la realidad) causado por el alcoholismo aunado a la desnutrición y las deficiencias vitamínicas crónicas. Este cuadro se acompaña de lesiones cerebrales irreversibles. (Los aspectos relacionados con el uso y abuso del alcohol, como la tolerancia y la dependencia, serán tratados en la Quinta Parte).

Mencionemos finalmente que la combinación de alcohol con otras drogas puede ser peligroso, en particular con las sustancias que alteran el sistema nervioso. El alcohol potencializa la acción de los depresores del sistema nervioso, como son los anestésicos, los barbitúricos, los tranquilizantes y los antihistamínicos.

En el caso de pacientes epilépticos, el peligro del uso del alcohol radica, por una parte, en la posible potenciación depresora de algunos anticonvulsivos y, por la otra, en el aumento de la excitabilidad cerebral que aparece durante la abstinencia alcohólica.

# XIII. ANTIEPILÉPTICOS

ESTAS SUSTANCIAS se caracterizan por influir en la hiperexcitabilidad cerebral, es decir, por su capacidad de disminuir la excitabilidad del tejido nervioso excesivamente activo. Para entender un poco mejor estos conceptos debemos hablar un poco de las epilepsias, para las que estos agentes son útiles.

La epilepsia se ha definido como una afección episódica del sistema nervioso, de orígenes diversos, producto de la descarga excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas. Las manifestaciones de las epilepsias no solamente son motoras, esto es, no aparecen únicamente como movimientos anormales. Existen también epilepsias que se manifiestan por alteraciones sensoriales o cognoscitivas. Todo depende del sitio en el que se localice este grupo de neuronas que se excitan en forma simultánea. Si esto ocurre en la porción motora de la corteza cerebral, se observa la activación de un grupo de músculos del cuerpo y/o la cara. Si es en un territorio sensorial, las crisis se reportarán como alteraciones auditivas, visuales, gustativas, olfativas o somestésicas. Las crisis pueden afectar ya sea una parte del organismo (como las epilepsias focales o parciales) o su totalidad (epilepsias generalizadas); en este último caso pueden aparecer las convulsiones (se trata de las crisis llamadas del tipo *gran mal*). Frecuentemente las epilepsias generalizadas, convulsivas o no, se acompañan de pérdida del conocimiento. Existen algunas formas de epilepsia que sólo se observan en los niños (como las de *ausencias*, o *pequeño mal*) y otras que afectan casi exclusivamente a los adultos. Su origen puede ser traumático, infeccioso, tumoral, vascular o desconocido. En los primeros casos, se puede identificar la causa de las crisis y quizás hasta corregirla completamente (en el caso de una infección, con antibióticos; de un tumor o una malformación vascular benigna, con cirugía). Cuando no se puede identificar la causa, es necesario tratar el padecimiento de manera sintomática. Afortunadamente, existe un número creciente de sustancias anticonvulsivas eficaces en la mayoría de los pacientes.

Es importante diagnosticar el tipo de epilepsia pues el tratamiento depende de ello. No todos los tipos de epilepsia responden al mismo medicamento e incluso existen anticonvulsivos eficaces en cierto tipo de crisis que agravan otras. Hubo desafortunados casos de pacientes epilépticos cuyas crisis se manifestaban como alteraciones de la conducta (epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal) y que fueron diagnosticados como esquizofrénicos. En lugar de tratarlos con medicamentos anticonvulsivos específicos, se les administraron tranquilizantes mayores (véase el capítulo XVI sobre antipsicóticos), los cuales ocultan la sintomatología epiléptica pero sin controlar la hiperactividad cerebral. En otras palabras, los enfermos no mostraban sus crisis pero su cerebro continuaba padeciéndolas, lo cual conducía eventualmente al deterioro de las funciones mentales.

Otra precisión más acerca de las convulsiones: un episodio de este tipo no hace el diagnóstico de epilepsia. Puede haber convulsiones como consecuencia de intoxicación medicamentosa, en los bebés por fiebre elevada, en sujetos dependientes a barbitúricos o alcohol por abstinencia, etc. La epilepsia es una afección crónica, lo cual significa que se caracteriza por crisis repetidas y no por uno o dos episodios.

Es importante mencionar un aspecto más de la terapia antiepiléptica: para controlar eficazmente la dosis, es decir, administrar una cantidad suficiente de medicamento para controlar las crisis y reducir al máximo el riesgo de toxicidad y efectos colaterales, es necesario medir las concentraciones de la droga en la sangre. Ésta es la única manera de saber si se están obteniendo los niveles sanguíneos necesarios a partir de la administración oral. Se le pueden recetar al sujeto tres cápsulas diarias, a intervalos de ocho horas, como aconsejan los manuales para un fármaco dado; pero si el sistema gastrointestinal de este paciente absorbe mal el medicamento, las concentraciones en la sangre serán insuficientes y entonces no se obtendrá el control deseado de las crisis. El médico que no piense en esta posibilidad estará tentado a aumentar la dosis, cambiar de medicamento o empezar a recetar combinaciones de anticonvulsivos, lo cual conlleva a un mayor riesgo de toxicidad.

Pasemos revista ahora a los principales medicamentos utilizados para el control de las epilepsias.

**FENITOÍNA (DIFENILHIDANTOÍNA)**

Éste es uno de los agentes anticonvulsivos más utilizados que ayuda a controlar varios tipos de epilepsia sin causar depresión del SNC. Es eficaz contra las crisis convulsivas generalizadas y las parciales, pero puede agravar las de ausencias (crisis generalizadas no convulsivas) y las crisis que se manifiestan como pérdida del tono

postural (llamadas aquinéticas o atónicas) o por contracciones bruscas e involuntarias de alguna parte del cuerpo. La fenitoína se absorbe bien por vía oral, se une en parte a proteínas plasmáticas (véanse las implicaciones de esta unión en el capítulo 1) y se metaboliza en el hígado, donde puede provocar, después de la administración crónica, inducción enzimática (como la del alcohol y que comentamos en el capitulo XII).

Dado que la fenitoína se administra frecuentemente por largos periodos (hasta años), los efectos adversos son frecuentes. Entre ellos encontramos mareo, náusea, reacciones dérmicas, insomnio e irritación gástrica. En casos más serios se puede observar nistagmus (movimientos rítmicos, involuntarios de los ojos), incoordinación postural (ataxia) y visión doble (diplopia); también inflamación y crecimiento de las encías, hirsutismo (aumento del vello corporal y facial) y anemia. Todas estas reacciones adversas pueden disminuir o desaparecer cuando se reduce la dosis administrada.

**FENOBARBITAL**

Este fue el primer anticonvulsivo eficaz introducido en la clínica. Dada su relativa baja toxicidad y su bajo precio es aún un fármaco ampliamente utilizado. Comparte las propiedades y efectos de todos los barbitúricos (véanse en el capítulo XI), sin embargo, los efectos anticonvulsivos del fenobarbital aparecen a dosis menores a las necesarias para producir hipnosis. Es un medicamento eficaz cuando se administra por vía oral o inyectable, y su vida media (el tiempo necesario para que la concentración sanguínea de la droga disminuya a la mitad; véase el capítulo VI) es de cerca de 100 horas. El efecto indeseable más frecuente es la sedación. Tienen que pasar varios días, en ocasiones semanas, para que el paciente se vaya acostumbrando a esta reacción al cabo de los cuales la somnolencia va disminuyendo hasta un mínimo. Como ocurre con cualquier droga, se pueden presentar cuadros alérgicos como dermatitis, irritabilidad (particularmente en niños), alteraciones del hígado y del riñón, etcétera.

El fenobarbital se usa principalmente para tratar casos de epilepsias tonicoclónicas generalizadas (es decir, en las que se aprecia una fase de contracción sostenida de todos los músculos, seguida de una fase de contracciones alternadas de los músculos flexores y extensores) y algunas epilepsias parciales.

**PRIMIDONA**

Es una droga útil en todos los tipos de epilepsia excepto en las ausencias. Químicamente se parece al fenobarbital, con el cual comparte la mayor parte de sus propiedades puesto que se metaboliza en el hígado para dar lugar a aquél (además de a otro metabolito activo, la feniletilmalonamida). Por ello, los efectos terapéuticos (y tóxicos) de la primidona se deben en realidad a su conversión en fenobarbital.

**CARBAMAZEPINA**

Es otro de los agentes primarios para el control de todo tipo de epilepsia, a excepción del de ausencias. También se utiliza en la neuralgia trigeminal, consistente en crisis de dolor intenso que afecta la mitad inferior de la cara. La carbamazepina se asemeja en sus acciones a la fenitoína, aunque tiene mayor índice terapéutico. Sus efectos colaterales o adversos son mareo, somnolencia, resequedad de la boca y visión borrosa. Todas estas reacciones pueden disminuir si se inicia el tratamiento con dosis bajas y luego se incrementan progresivamente; si persisten, se debe reducir la dosis o descontinuar la medicación, lo mismo cuando halla signos de intolerancia hepática, renal o alteraciones de las células de la sangre.

**ETOSUXIMIDA**

Este es un medicamento que se desarrolló específicamente para el tratamiento de epilepsias generalizadas de la variedad de ausencias. Se absorbe adecuadamente por vía oral y tiene una vida media de 40 a 60 horas. Los efectos colaterales incluyen molestias gastrointestinales, somnolencia, mareo y problemas de equilibrio. Varios de ellos disminuyen a medida que se continúa el tratamiento.

**VALPROATO**

Medicamento útil en varios tipos de epilepsia, incluida la de ausencias y otras variedades generalizadas y focales. Se absorbe bien por vía oral y frecuentemente se reportan molestias gastrointestinales de tipo irritativo (sensación de ardor, náusea y vómito), las cuales van decreciendo a medida que avanza el tratamiento. Se han reportado, sin embargo, casos de daño hepático grave, que requieren de la vigilancia de la función de este órgano al menos

durante los primeros seis meses de la administración.

**BENZODIAZEPINAS**

Las propiedades y efectos ansiolíticos de esta familia de sustancias ha sido revisada en el capítulo XI. Todas tienen propiedades anticonvulsivantes, pero sólo algunas de ellas se administran primariamente para este fin. El diazepam se utiliza como fármaco de elección en casos de *status epilepticus* o estado de mal. Se trata de crisis epilépticas prolongadas que constituyen una emergencia neurológica. La inyección intravenosa de diazepam es capaz de interrumpir esta hiperactividad cerebral en la mayoría de estos casos.

Otras benzodiazepinas usadas en casos de epilepsia de la variedad de ausencias y en epilepsias mioclónicas (en las que aparecen contracciones bruscas, involuntarias y esporádicas de la musculatura corporal) que no responden a otras sustancias, son el clonazepam y el clorazepato. Desgraciadamente, los efectos terapéuticos de estas drogas van desapareciendo con el tiempo y al cabo de seis meses de tratamiento algunos pacientes reportan la reaparición de las crisis.

Existen otras drogas con efectos antiepilépticos que pueden ser aplicadas cuando falta alguna de las antes mencionadas, y muchas otras que se encuentran en fase de experimentación. La esperanza de poder entender y tratar óptimamente los diversos tipos de epilepsia se ha vuelto más real. El médico y el farmacólogo luchan por conseguir estos objetivos; sin embargo, el tratamiento de estos pacientes (y de muchos otros con padecimientos neurológicos o psiquiátricos) no puede completarse sin la participación de la sociedad. Se ha satanizado al paciente epiléptico calificándolo de peligroso, agresivo, incapaz o débil mental. Nada hay más alejado de la realidad: el paciente epiléptico puede, en la mayor parte de los casos, llevar a cabo una vida normal y nadie podría distinguir a un sujeto afectado de otro que no lo está. Cuando la terapia antiepiléptica se lleva a cabo por manos expertas, con control de las concentraciones sanguíneas y vigilancia de las funciones vitales, el paciente puede realizar cualquier tipo de actividad productiva y realizar una vida social normal. Si por el contrario, la comunidad rechaza al paciente, el manejo farmacológico será insuficiente en la medida en que el individuo no podrá reinsertarse en la sociedad. La epilepsia bien controlada no debería ser pretexto para negarle el trabajo a alguien.

# XIV AGENTES ANTIPARKINSONIANOS

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP) es un desorden neurodegenerativo de los ganglios basales (véase el capítulo II) que progresa hasta dejar al paciente incapacitado para efectuar movimientos voluntarios. Se observa aproximadamente en el I% de la población mayor de 55 años, edad en la que la enfermedad es más frecuentemente diagnosticada. La EP se detecta primero como un ligero temblor en una o varias extremidades, rigidez muscular, anomalías posturales y lentitud de movimientos. Estos síntomas se pueden acompañar de pérdida del apetito y la subsecuente pérdida de peso, depresión, disminución de la capacidad intelectual y disfunciones autónomas (p. ejem., estreñimiento, seborrea, disfunción de la vejiga, hipotensión, sudoración excesiva, disfagia (dolor al deglutir), intolerancia al calor, alteraciones vasomotoras e impotencia sexual). La severidad de los síntomas puede aumentar en el transcurso de 10 a 15 años hasta reducir al paciente a un estado de completa inmovilidad y de demencia.

Hace aproximadamente 35 años se inició la nueva era de la neurofarmacología de la EP. En 1957, K. A. Montagu detectó en homogeneizados (especie de licuados) de cerebros completos de varias especies animales, incluyendo al del ser humano, adrenalina, noradrenalina, 3,4- dihidroxifenilalanina (DOPA) y 3,4- ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). Montagu identificó también la sustancia "X" la cual sugirió, aunque sin probarlo, podía ser la 3,4-dihidroxifeniletilamina [dopamina (DA), véase el capítulo V]. En menos de un año Arvid Carlsson demostraba que la DA detectada en el tejido cerebral de ratón se comportaba de forma similar a la noradrenalina. Los niveles de DA eran disminuidos con reserpina y aumentados con la administración de L-DOPA, particularmente si la monoaminooxidasa (MAO) era inhibida. Poco después, el mismo Carlsson observaba elevadas concentraciones de DA en el cuerpo estriado, la sustancia negra (SN) y el globo pálido. El avance en técnicas anatómicas de fluorescencia permitió demostrar que el alto contenido de DA en el núcleo caudado y globo pálido se debía a la existencia de una vía dopaminérgica que se origina en la SN (véase el capítulo V). En 1960, H. Ehringer y O. Hornykiewicz encontraron que tejido obtenido de autopsias de pacientes con EP mostraba disminución del contenido de DA en las células pigmentadas que forman la SN pars compacta. En el tejido postmortem de pacientes sin síntomas severos se observa disminución del contenido de DA del 70 a 80%; la aquinesia (falta de movimiento) severa se acompaña de pérdida del neurotransmisor del 95% o más. Poco menos de un año después de la publicación de esta observación neuroquímica asociada a la neuropatología de la enfermedad, dos grupos de investigación independientes empezaron los estudios clínicos con L-DOPA, el precursor inmediato de la DA, el cual, a diferencia de ella, sí cruza la barrera hematoencefálica.

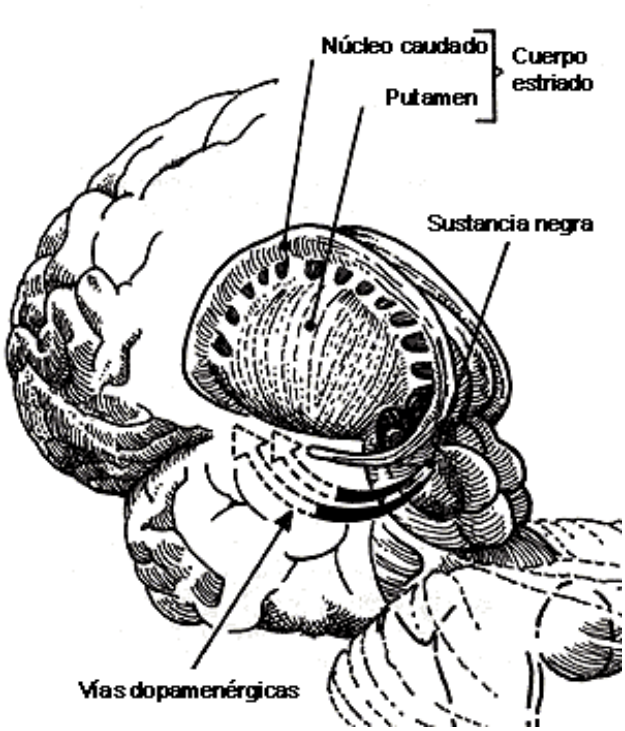


**FIGURA XIV.I.** ***Patología de la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson es considerada como un síndrome (conjunto de signos y síntomas) que consiste en la deficiencia dopaminérgica nigro-estriatal, es decir, un cuadro en el que las vías nerviosas que van desde la sustancia negra hacia el estriado, y que son las proyecciones de las células que sintetizan dopamina hacia el cuerpo estriado, se degeneran.***

La terapia predominante para esta enfermedad es básicamente farmacológica, es decir, mediante drogas. Antes del descubrimiento de la terapia sustitutiva con L-DOPA, se utilizaban los alcaloides de la belladona, de los cuales la atropina era la más común. Estos fármacos alivian los síntomas de rigidez y muchos de los problemas autonómicos que acompañan la enfermedad, pero pueden exacerbar la demencia. Desafortunadamente, al cabo de ocho a lo años, el tratamiento pierde efectividad y la mayoría de los síntomas tienen la misma intensidad que antes del tratamiento.

**LA L-DOPA**

Esta sustancia forma parte de uno de los pasos de la síntesis de las catecolaminas. Los efectos de la L-DOPA son mínimos. Su acción terapéutica y reacciones colaterales se deben al producto de su descarboxilación, la DA. Menos del 5% de la L-DOPA administrada por vía oral llega al SNC, por la descarboxilación que sucede en la sangre. La administración de inhibidores de esta enzima permite disminuir la dosis oral requerida para obtener efectos centrales.

La DA producida en la sangre estimula el corazón. Algunos pacientes pueden manifestar arritmias cardiacas. El tratamiento crónico induce tolerancia a estos efectos, así como a la hipotensión ortostática (ese mareo que se produce cuando se cambia bruscamente de posición, como cuando uno se pone de pie rápidamente) observada en algunos casos.

El ritmo de absorción de la L-DOPA depende en gran medida del estado de la función gástrica: desde el grado de acidez del estómago hasta el contenido de alimentos. En esta última condición, la absorción puede disminuir hasta el 30%. Más del 95% de la dosis administrada de L-DOPA es descarboxilada en la mucosa gastrointestinal y en el plasma. De allí la utilidad de la administración concomitante de inhibidores de la enzima.

Los efectos colaterales y la toxicidad son relativamente frecuentes y dependen de la dosis administrada. Al inicio de la terapia pueden aparecer náusea y vómito; y en cardiópatas, arritmias. Después de una terapia prolongada, el desarrollo de movimientos anormales y de alteraciones psiquiátricas se aprecia en un gran número de sujetos. Estos efectos adversos son reversibles al disminuir la dosis, por lo que es importante vigilar de cerca a los enfermos con insuficiencia cardiaca, arritmias, enfermedad cerebrovascular oclusiva (las embolias), trastornos afectivos o psicosis. Además, la suspensión brusca del tratamiento crónico puede producir la aparición de un síndrome maligno tipo neuroléptico (hipertermia y rigidez muscular).

Como en la mayoría de las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, el paciente está sujeto a la eventual exposición a otros fármacos. Esto implica interacción medicamentosa, que puede predecirse si se conocen las características farmacocinéticas y los mecanismos de acción de las sustancias empleadas. Así, es posible anticipar cambios cuantitativos en la respuesta cuando se combinan fármacos que actúan en el mismo receptor o en casos de interferencia con la absorción del medicamento (p. ejem., cambios del pH o del tiempo de vaciamiento gástrico) o con su metabolismo.

**LA AMANTADINA**

Esta sustancia fue introducida a la clínica como agente antiviral y su efecto terapéutico en la EP fue descubierto en forma accidental.

La amantadina es útil como tratamiento único en casos leves de EP. Comparada con la L-DOPA es menos eficaz pero ligeramente superior a los anticolinérgicos (véase más adelante). Su efecto máximo toma algunos días para desarrollarse pero va perdiendo su eficacia gradualmente, después de más de seis meses de tratamiento continuo. De enfermos bajo terapia con L-DOPA es posible obtener una mejoría suplementaria del control de los síntomas con la adición de amantadina, por la acción sinérgica de ambas sustancias.

El mecanismo de acción de la amantadina fundamentalmente tiene efectos sobre receptores dopaminérgicos.

**FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS**

El empleo de agentes anticolinérgicos en la EP data de finales del siglo pasado, con el uso de alcaloides de la belladona, extraídos a partir de Solanáceas (*Atropa belladonna, Datura stramonium*, el famoso toloache). André Barbeau, en 1962, propuso la existencia de un equilibrio entre la DA y la acetilcolina (véase el capítulo V) estriatales. En la EP, el déficit dopaminérgico daría lugar a una hiperactividad relativa de neuronas colinérgicas, por lo que un bloqueo colinérgico imitaría, indirectamente, la inhibición dopaminérgica.

Recordemos una vez más que en la EP, y de hecho, en todas las alteraciones neuropsiquiátricas, participan varios sistemas de neurotransmisores. El empleo de agentes que afecten a uno de ellos tendrá repercusiones en los demás.

Los compuestos sintéticos que han mostrado eficacia en la EP incluyen el trihexifenidil, la benzotropina, derivados de las fenotiazinas como la etopropazina, y antihistamínicos como la difenhidramina.

Ensayos clínicos en sujetos con EP mostraron que los anticolinérgicos eran tan eficaces como los alcaloides de la belladona: cerca del 50% de los enfermos mostraron mejoría de aproximadamente el 20%, y menos efectos colaterales.

# XV: ANTIESPÁSTICOS

EL TÉRMINO ESPASTICIDAD SE APLICA, en forma global, a todas aquellas anomalías de la regulación del tono del músculo esquelético que resultan de lesiones a varios niveles del SNC. Un elemento clínico que se encuentra casi siempre en estas alteraciones es la hiperexcitabilidad de los llamados reflejos de estiramiento tónicos. Estos reflejos ocurren cuando un músculo esquelético se estira. Hay entonces una contracción refleja brusca, que puede llegar a ser dolorosa, y hace que el control muscular se deteriore.

No debemos confundir la espasticidad con los espasmos musculares. Ambos términos representan diferentes tipos de tono muscular aumentado que resultan de patologías diferentes. La espasticidad no es en sí una enfermedad, sino consecuencia de alteraciones como la esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares (hemorragias o embolias cerebrales), parálisis cerebral o lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal. Por otra parte, los espasmos musculares significan un aumento involuntario de la tensión muscular, que resulta de alteraciones de tipo inflamatorio del músculo esquelético.

El tratamiento farmacológico de la espasticidad y de los espasmos musculares es en la actualidad puramente sintomático, dado que es un cuadro que puede ocurrir en varias situaciones y obedecer a diferentes fisiopatologías.

**CUADRO XV.I.** ***Relajantes musculares***.

| | *Uso clínico* | |
|---|---|---|
| *Fármaco* | *Espasticidad* | *Espasmo muscular* |
| RELAJANTES DE ACCIÓN CENTRAL | | |
| Baclofén | X | |
| Carisoprodol | | X |
| Clorfenesina | | X |
| Clorzosaxona | | X |
| Diazepam | X | |
| Metaxalona | | X |
| Metocarbamol | | X |
| Orfenadrina | | X |
| RELAJANTES DE ACCIÓN MUSCULAR | | |
| Dantrolene | X | |

La espasticidad es uno de los componentes de daño neurológico llamados *positivos*, los cuales incluyen exceso de actividad motora involuntaria (tono, reacciones tendinosas, espasmos flexores, reflejos en masa, distonía, respuesta reflejas anormales, etc.), en relación con los signos y síntomas *negativos*, como son la debilidad, parálisis, tendencia a la fatiga y pérdida del control fino de los movimientos.

En la actualidad sólo existe tratamiento farmacológico para los signos y síntomas positivos, a pesar de que los negativos son tan incapacitantes para el paciente como los primeros.

Los fármacos más eficaces con que se cuenta para el control de la espasticidad incluyen el baclofén, el diazepam y el dantrolene. En nuestro medio también se utiliza con frecuencia el metocarbamol solo (Robaxín®), o combinado con aspirina (Robaxisal®). Los dos primeros y el último actúan en el SNC, en particular a nivel del receptor del GABA, del cual hablamos en el capítulo V; y el tercero ejerce sus acciones directamente sobre el músculo esquelético.

**EL BACLOFÉN**

Es un pariente del GABA, diseñado originalmente como un derivado de éste capaz de cruzar la barrera hematoencefálica; este fármaco ha resultado un agonista relativamente selectivo del neurotransmisor. La respuesta electrofisiológica al baclofén es resistente a los antagonistas clásicos del GABA, la bicuculina y la picrotoxina, sugiriendo que sus acciones se hallan mediadas por receptores distintos a los del $GABA_A$, y por lo tanto, con acciones independientes de los canales iónicos al cloro. A estos receptores insensibles a la bicuculina se les conoce como receptores $GABA_B$.

El baclofén se emplea para reducir la frecuencia y severidad de los espasmos extensores y flexores y para disminuir la hipertonía muscular.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con una vida media de entre tres y cuatro horas. Su administración sistémica se acompaña frecuentemente de efectos adversos, como somnolencia, mareo, debilidad, ataxia y estados confusionales (desorientación en el tiempo y en el espacio). La sobredósis puede producir crisis convulsivas, depresión respiratoria y coma. No se recomienda suspender bruscamente el tratamiento crónico con baclofén.

En los últimos años se ha empleado la administración intratecal (mediante una aguja dirigida al canal espinal) de baclofén con buenos resultados. El tratamiento implica el uso de una bomba de infusión continua programable, con la ventaja de poder alcanzar niveles del fármaco más alto en el SNC, y disminuir los efectos colaterales.

**EL DIAZEPAM**

Como se vio anteriormente, el diazepam, al igual que otras benzodiazepinas, ejerce su acción facilitando la transmisión GABAérgica. A nivel de la médula espinal, estos efectos se manifiestan como una disminución de la actividad eléctrica espontánea o provocada, regulada por interneuronas inhibitorias —en su mayoría GABAérgicas o glicinérgicas— las cuales participan en circuitos de retroalimentación y de inhibición recurrente. Una activación de estas neuronas o los efectos del neurotransmisor liberado se manifiesta como un aumento o potenciación de la inhibición presináptica.

Los efectos antiespásticos del diazepam son aparentes incluso en pacientes con sección medular completa, indicando que el fármaco ejerce directamente sus acciones en el tejido nervioso. Los efectos electrofisiológicos incluyen un aumento de la inhibición de reflejos tendinosos producida por estímulos vibratorios, que contrastan con los producidos por el baclofén.

Las reacciones colaterales del diazepam incluyen sedación, ataxia, lentificación de las funciones psicomotoras, sequedad de la boca, cefalea, molestias gástricas, etc. Después de la administración crónica, el diazepam induce cierto grado de dependencia, con signos de abstinencia que pueden incluir insomnio y una exacerbación del cuadro espástico.

La interacción entre el diazepam y los depresores del SNC (alcohol, barbituratos, narcóticos, antihistamínicos) o fenotiazinas induce una potenciación de los efectos depresores.

El fármaco es eficaz en pacientes con esclerosis múltiple o alteraciones puramente espinales, en particular, las relacionadas con traumatismos.

Otras benzodiazepinas ensayadas con relativo éxito en casos de espasticidad incluyen el ketazolam, y el midazolam.

**DANTROLENE**

A diferencia del baclofén y el diazepam, sus acciones terapéuticas se deben a que actúa directamente sobre el

músculo esquelético. El dantrolene tiene un efecto diferencial en los diferentes tipos de fibras musculares: las unidades rápidas (las que se contraen rápidamente por cortos periodos) son debilitadas significativamente más que las fibras lentas (aquellas que tienden a contraerse tónicamente por largos periodos y son más resistentes a la fatiga), sin afectar la transmisión neuromuscular.

El dantrolene es particularmente eficaz en pacientes con espasticidad de origen cerebral o espinal, a excepción de la esclerosis múltiple, en la que la espasticidad parece ser más resistente a este agente.

Este fármaco se absorbe en forma incompleta por vía oral (aproximadamente el 20% de la dosis) y se metaboliza en su mayor parte en el hígado. La vida media plasmática, aunque variable, es de alrededor de nueve horas. No se ha reportado tolerancia después de administración crónica.

Entre los efectos adversos, el más serio constituye la hepatotoxicidad (daño al hígado): se ha reportado hepatitis fatal en 0.1 a 0.2% de pacientes tratados con este fármaco por más de 60 días. Por esta razón, es conveniente suspender el tratamiento con dantrolene si después de 45 días no se ha observado mejoría, o ante alteraciones hepáticas, que pueden detectarse mediante pruebas de laboratorio.

El efecto colateral más frecuentemente reportado con el dantrolene es la debilidad, que puede ser más invalidante que la misma espasticidad en algunos pacientes.

El dantrolene se ha utilizado solo o combinado con baclofén. Su asociación con el diazepam puede aumentar los característicos efectos sedantes de este último.

# CUARTA PARTE LOS PSICOFÁRMACOS

EN ESTA PARTE HABLAREMOS DE LAS SUSTANCIAS QUE NOS PONEN en contacto con realidades más allá de nuestra percepción sensorial primaria. Drogas cuyos efectos sociales no son aparentes fuera de un contexto particular al hombre. Fármacos que pueden llevar o traer de la locura. Moléculas que pueden aliviar la melancolía y otras que pueden hacernos sentir superiores.

Desde la más remota antigüedad el ser humano ha tratado de modificar artificialmente sus funciones mentales para alcanzar mayor dominio sobre la naturaleza, sobre sí mismo o sobre los demás. Las pruebas más remotas de este hecho se refieren al opio (véase el capítulo X). Se han encontrado restos de amapola, planta de la cual se extrae el opio, en excavaciones de restos humanos de la Edad de Piedra en el norte de Italia y Suiza. Por otra parte, se sabe que los sumerios que habitaban el valle del Tigris-Eufrates hacia 3000 a. C. cultivaban la amapola y extraían su jugo, al cual llamaban "suerte" o "alegría", lo cual sugiere un uso euforizante. Escritos tan antiguos como *Los vedas*, himnos sagrados de la India, compuestos entre 1500 y 1200 a. C., ya mencionan una planta maravillosa, el *soma*, de la cual se obtenía un jugo que producía una sensación de bienestar y de felicidad inigualables. Se decía que la planta era originaria del cielo y que había sido traída a la Tierra por un águila. También en *Los vedas* se refiere el uso de la raíz de la *Rauwolfia*, de la cual se extrae la reserpina, como tranquilizante en algunos casos de enfermedad mental. En México, el uso de hongos alucinógenos es también muy antiguo, y su nombre en mazateco *teonanacatl* significa "la carne de los dioses". La introducción de drogas alucinógenas sintéticas se inicia en 1943, cuando Albert Hofmann ingirió LSD (dietilamida del ácido lisérgico) y reporta sus efectos psíquicos.

Así, la búsqueda de estados extáticos inducidos por técnicas farmacológicas data de miles de años y continúa hasta nuestra época (mencionemos de paso que estos estados también pueden lograrse mediante técnicas no farmacológicas, como la meditación, la privación sensorial —incluidos los famosos cuarenta días de Moisés en el desierto—, el baile, la carrera, etcétera).

Ahora bien, recuerde el lector cuando se ha sentido muy triste. Cuando a pesar de que los amigos intentan hacerlo reír o llega de pronto una buena noticia y no se puede sentir alegría o felicidad. Cuando todo se ve negro y se contempla el futuro con pesimismo ¿qué es lo que sucede en nuestro cerebro? ¿Por qué no podemos controlar nuestras emociones? ¿Por qué se experimenta la depresión? o ¿qué sucede a los sujetos que parecen estar bajo los efectos de una droga? Sea porque su comportamiento es extraño, o porque se les ve exageradamente tristes o anormalmente contentos, que no responden a estímulos ambientales tal y como estamos acostumbrados, esto es, "normalmente", o porque parecen cambiar de personalidad de un momento a otro y padecen alucinaciones o crisis de terror. Se les puede calificar como excéntricos, raros, "pirados", o simplemente locos. Nos referimos a los enfermos mentales.

Las enfermedades mentales —síndromes y signos conductuales suficientemente específicos como para poder ser reconocidos, diagnosticados y eventualmente tratados— no son tan raros como podría parecer. En los EUA, estadísticas recientes muestran que el 12% de la población adulta sufre de alguna alteración mental.

En el contexto de la investigación sobre salud mental, el empleo de sustancias capaces de inducir alteraciones de la conducta ha permitido abordar su estudio en modelos animales. Ya en 1845, Moreau proponía el uso del hachís, una de las formas de la *Cannabis* (mariguana) como modelo de locura. Este enfoque ha sido útil para entender los mecanismos que participan en las enfermedades mentales y poder distinguir mejor los problemas biológicos de los ambientales. Desde la angustia hasta los ataques psicóticos, la gama de alteraciones que pueden afectar el cerebro desde este punto de vista es vasto. Los problemas filosóficos que esto encierra son también amplios. ¿En qué momento podemos decidir que una persona está loca?, ¿cuándo podemos decir que alguien está fuera de la realidad?, ¿qué pasa cuando una gente cambia bruscamente de conducta y se vuelve agresiva con ella misma y los demás? ¿Por qué la risa puede tener efectos analgésicos tan importantes como los de la morfina?, ¿por qué una persona puede tener ideas autodestructivas que la conduzcan al intento de suicidio?

Éstas son preguntas relevantes al tema que nos ocupará en esta parte de la obra. Revisaremos las sustancias que tienen efectos sobre la mente.

Seamos claros: no separamos la mente del cerebro; aquélla no es nada sin éste. Las relaciones entre ambos, sin embargo, son complejas y los filósofos y los neurocientíficos se debaten en este momento por encontrar y definir sus características. Se habla ya incluso de una nueva rama del conocimiento: la *neurofilosofía* como la encargada de este tema. En este libro deberemos simplificar la cuestión a sus aspectos más pragmáticos, haciendo hincapié en el enfoque médico. No por ello debemos olvidar las extraordinarias consecuencias sociales del uso de psicofármacos, sustancias capaces no sólo de aliviar la depresión o la angustia, sino también de cambiar la personalidad del sujeto. Después de revisar los efectos y características de estas drogas, no debemos caer en la tentación de pensar que todo lo relacionado con la mente es biológico. Al observar los efectos casi mágicos de estas sustancias en el comportamiento, podemos inclinarnos a pensar que si los cambios inducidos farmacológicamente en un solo neurotransmisor son capaces de modificar radicalmente la conducta de una persona, entonces todo lo que nos determina es químico. La influencia del ambiente, incluyendo la educación, determina en forma importante los efectos de una droga. Por otra parte, los síntomas, producto de problemas puramente psicológicos, no se tratan eficazmente con drogas; incluso pueden verse complicados por éstas cuando aparece el peligro de crear una dependencia psíquica o física como una manifestación más del problema. (Algunos elementos relacionados fueron tratados en el capítulo VIII, donde hablamos del *efecto placebo*.)

Entendemos a la mente, en el contexto que nos ocupa, como aquella manifestación, producto de actividades cerebrales complejas, que consiste en un procesamiento de información, consciente o inconsciente, tanto del medio externo como del interno, que toma en cuenta la memoria, genética o adquirida, reciente o antigua, y coloreada por las emociones. Las llamadas funciones superiores se encuadran en este contexto. El humor (alegre o triste), el estado de activación del SNC (desde la tranquilidad a la excitación) o los diferentes estados de consciencia son susceptibles de ser modificados por la exposición a drogas y viceversa: los estados de ánimo o de consciencia pueden modular los efectos de sustancias que afectan el tejido nervioso.

Es dentro de este marco, y con un afán didáctico, que hacemos una diferencia entre *neurofármacos* y *psicofármacos*. Ambos grupos tienen la capacidad de interactuar con el tejido nervioso; los segundos, sin embargo, al ejercer sus acciones sobre sistemas complejos de neurotransmisores dispersos en varios niveles cerebrales, modifican la conducta del sujeto con repercusiones sociales. No es lo mismo padecer insomnio y manifestarlo como somnolencia constante, que padecer depresión y querer suicidarse.

Los psicofármacos son sustancias que se utilizan fundamentalmente para tratar tres tipos de alteraciones: la esquizofrenia y otras psicosis, la depresión y la manía (es decir, alteraciones del estado de ánimo), y los cuadros producidos por angustia o ansiedad excesivas. Las características clínicas de cada uno de estos cuadros serán abordadas en el capítulo correspondiente a los psicofármacos utilizados para tratarlos. Pero antes, veamos algunos elementos de la historia de las ideas sobre las alteraciones mentales y acerca de las drogas usadas para su tratamiento.

La concepción que el hombre ha tenido sobre las enfermedades mentales ha sido influida, a través de los tiempos, por la ideología. ¿Cómo se ha enfrentado el hombre a la locura?

En tiempo de los faraones se consideraba la enfermedad mental como resultado de la ira de los dioses o de posesión demoniaca. Esto convertía al paciente en un sujeto peligroso al cual había que aislar, exorcisar y hasta castigar. Por supuesto, todo dependía de quién se tratara: en el caso de un rey había que proceder de manera más prudente. Cuenta la Biblia que el rey Saúl, a quien Dios había beneficiado con su espíritu, padecía una tristeza profunda, miedos de todo tipo y crisis de furia incontrolada después de haber perdido una batalla contra los amalek. David, su eventual sucesor, trataba de calmarlo con música y canto, pero el efecto tranquilizante de esta terapia cada día daba menos resultado. La enfermedad de Saúl se fue agravando y se pensó que el espíritu de Dios lo había abandonado porque el rey lo había desobedecido. Así, se trataba de un castigo divino.

No fue hasta el tiempo de los griegos, hacia finales del siglo V a. C., cuando se intentó una aproximación más científica a la "naturaleza" humana en general, y a las enfermedades mentales en particular. Estas se interpretaron con base en desequilibrios de los humores fundamentales de Hipócrates: la sangre, la flema, la bilis negra y la bilis amarilla. La personalidad del sujeto estaba determinada por la proporción de cada uno de estos humores, de manera que en quienes predominaba alguno de ellos eran considerados como sanguíneos, flemáticos, melancólicos o coléricos, respectivamente. Las alteraciones mentales asociadas con desequilibrios de estos humores producían locura excitada (manía), locura tranquila, melancolía (depresión) o histeria. En la Mesoamérica prehispánica también se consideraba a las enfermedades en términos de desequilibrios entre humores y propiedades básicas de la materia: había enfermedades calientes, frías, secas o húmedas. En

consecuencia, el tratamiento se orientaba hacia el restablecimiento del equilibrio perdido, utilizando medidas como la dieta, los baños, el sangrado, las purgas, etc., o la utilización de plantas o elementos naturales que tuvieran las propiedades contrarias (alopatía) o semejantes (homeopatía) a la enfermedad. Este tipo de tratamiento continuó mezclado con medidas más agresivas, producto de las ideas reinantes en la Edad Media en Europa, y donde la concepción cristiana del mundo ejercía un predominio ideológico implantado por la fuerza. La introducción de demonios, diablos, quema de brujos y persecución de sujetos "poseídos" determinó en buena medida el tratamiento que se aplicaba a los enfermos psiquiátricos. En el mundo árabe, las ideas hipocráticas continuaban ejerciendo una influencia importante en la concepción que se tenía sobre las enfermedades mentales, pero introduciéndose algunos cambios que son aún visibles en la práctica moderna de la psiquiatría. Por ejemplo, hay pruebas de la existencia de hospitales con secciones separadas para los enfermos mentales en Bagdad, hacia el año 750 d.C., y en el Cairo desde el año 873.

Hasta mediados del siglo XIX no existía un verdadero enfoque científico para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales. Se seguían utilizando eméticos, laxantes, narcóticos, extractos de mandrágora, de datura (el toloache mexicano), tabaco, alcanfor, cicuta, diversos tipos de infusión a partir de hojas y flores, especies como la pimienta, vino viejo, etc., curas de sueño y métodos físicos más radicales como la restricción (encerramiento, camisas de fuerza, cadenas), agujas, vidrios cortantes, sillas giratorias, baños fríos, semiahogamiento y crisis convulsivas inducidas por electricidad o por sustancias inductoras de convulsiones.

A principios del siglo XIX la psiquiatría evolucionó en forma considerable: Pinel y Esquirol, en Francia, elaboraron una clasificación de las enfermedades mentales basada en la observación y en la comparación estadística, de manera que hacia 1838 ya se hablaba de "enfermedad mental" y no de "alienación", palabra que significaba hostilidad y calificaba al enfermo como extranjero ante la sociedad. En Alemania, Sigmund Freud hacía aportaciones importantes para entender la dinámica psicológica de las alteraciones mentales mientras que Emil Kraepelin desarrollaba, hacia 1899, una clasificación de las alteraciones psiquiátricas y de las sustancias empleadas en la época; Kraepelin, considerado uno de los padres de la psiquiatría biológica, funda también el primer laboratorio de psicofarmacología clínica. Así, en esa época se agrupaban los psicofármacos en tres grupos: los narcóticos, sustancias con efectos calmantes que incluían el opio, la morfina, la hioscina (escopolamina) y el hachís; los hipnóticos, que abarcaban el hidrato de cloral, el alcohol, el cloroformo y el sulfonal; y un tercer grupo que agrupaba las sales de bromuro. Bleuler, en 1916, sigue utilizando esta lista pero limitando el uso del opio, por el riesgo de habituación, y del alcohol, por el riesgo de alcoholismo. Es curioso observar que dentro de esta farmacopea no se contemplaba el uso de sustancias estimulantes, lo que equivale a decir que no se contaba con un tratamiento eficaz para combatir la depresión. En esos años aparecieron para esos casos las terapias de choque inducido por insulina, una hormona que disminuye el nivel de azúcar en la sangre (1927), por metrazol, un fármaco estimulante del SNC (1934) o por electricidad (electrochoque, introducido en 1938). Las anfetaminas se sintetizaron en 1927, y gracias a sus efectos estimulantes se utilizaron en casos de narcolepsia (crisis de sueño) pero poco en psiquiatría.

A partir de 1948, la psicofarmacología entró a una década de oro que nunca había tenido hasta entonces y que, hasta nuestros días, marca de manera definitiva el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades mentales. A partir de esa época, el número de pacientes recluidos en instituciones psiquiátricas se redujo drásticamente; por ejemplo, en los Estados Unidos de América, en 1955, había 560 000 pacientes psiquiátricos hospitalizados; en 1986, el número se redujo a 120 000. Es curioso observar que este desarrollo se produjo de manera accidental, es decir, no fue producto de una búsqueda orientada específicamente al descubrimiento de psicofármacos, sino que resultó de la conjunción de circunstancias aprovechadas por investigadores dotados de criterio amplio y de capacidad de observación excepcional.

Las observaciones que condujeron a la introducción del primer fármaco antipsicótico, la cloropromazina, se realizaron en el laboratorio de Henri Laborit, en Francia. Laborit estaba interesado en sustancias que pudieran antagonizar los signos y síntomas del estado de choque, manifestado por debilidad, angustia, sudoración, piel húmeda y fría, pulso rápido y débil, disminución de la presión arterial, relajación muscular, etc. Este estado se puede producir después de accidentes o hemorragias graves, de traumas quirúrgicos o psíquicos serios o en personas alérgicas. Laborit pensaba que este cuadro se debía a la liberación masiva de neurotransmisores y que se podía tratar a estos pacientes administrándoles antagonistas de los mismos. En ese momento, una compañía farmacéutica francesa estaba probando fármacos antihistamínicos, uno de los cuales, la prometazina, ya había mostrado no sólo efectos antihistamínicos, sino también propiedades sedantes y analgésicas importantes. Laborit ensayó esta droga en pacientes que iban a ser sometidos a cirugía y que eran, por lo tanto, candidatos a padecer un

choque operatorio. La administración de la prometazina, siempre en combinación con el coctel que el anestesiólogo acostumbraba administrar al paciente antes de la operación (el llamado "coctel lítico", que incluye analgésicos, relajantes musculares y ansiolíticos), no sólo disminuyó la incidencia del estado de choque sino que también hizo que antes de la operación el paciente estuviera más tranquilo y que su estado de ánimo fuera mejor después de ese suceso. Estos resultados indujeron la búsqueda de fármacos más eficaces que la prometazina en relación con sus efectos centrales. Apareció entonces la cloropromazina. Laborit constató que este fármaco era más potente que la prometazina, menos tóxico, y que además de producir la reacción descrita anteriormente, producía cierta somnolencia y disminución de la reactividad del sujeto a estímulos ambientales, como si no les importara lo que sucedía a su alrededor, sin que hubiera pérdida del conocimiento. Laborit sugirió entonces su empleo en psiquiatría, particularmente en las curas de sueño en boga en esa época. Fueron Jean Delay y P. Deniker, dos de los psiquiatras franceses más reconocidos de la época, quienes en 1952 ensayaron la cloropromazina, administrada sola, en pacientes psiquiátricos. Los resultados fueron extraordinarios. Varios tipos de alteraciones psiquiátricas, desde la manía hasta los síndromes depresivos o compulsivos, mejoraban considerablemente con la droga, a tal grado que muchos de estos pacientes pudieron retornar a su casa. Este tipo de resultados nunca se había observado antes, y significó el destierro definitivo de las cadenas en los hospitales psiquiátricos, además de que contribuyó al reconocimiento de la enfermedad mental como una realidad objetiva susceptible de ser estudiada y tratada y no como un estado mágico o de origen divino. En 1958 Janssen descubrió las propiedades antipsicóticas del haloperidol, una droga con estructura diferente a la de las fenotiazinas (familia de fármacos a la cual pertenece la cloropromazina); en este caso se trata de una butirofenona, familia que agrega nuevas posibilidades al tratamiento de pacientes psicóticos y a otras alteraciones neurológicas (véase el capítulo XVI).

El hecho que una alteración pueda ser tratada con diferentes familias de drogas implica diferentes niveles de acción, permitiendo así interrumpir el proceso patológico más específicamente. Recuérdese el caso de los antibióticos, en el que también existen diversas familias de agentes.

El tratamiento de las afecciones del estado de ánimo, la depresión y la manía, también experimentó un cambio cualitativo en la década de los años 50. J. Cade, un médico australiano, propuso la hipótesis de que la manía se debía a un envenenamiento por exceso de una sustancia endógena, mientras que la depresión se debía a una deficiencia de esta misma sustancia. Para probar esta hipótesis Cade inyectó la orina de pacientes maníacos en cobayos, descubriendo que ésta tenía efectos más tóxicos que la orina de sujetos normales. Empezó entonces a buscar sustancias que protegieran a los animales de las reacciones tóxicas de la orina de los pacientes. Entre ellas se encontraba el cloruro de litio. Cade observó que el litio tenía cualidades tranquilizantes que hacía que los animales cayeran en un estado letárgico, y que no respondieran a estímulos externos, pero sin producirles sueño. En 1948 Cade ensayó el litio en 10 pacientes en estado maníaco, obteniendo excelentes resultados. A pesar de este éxito, la comunidad médica no aceptó realmente esta práctica sino hasta los años 60, cuando un psiquiatra danés, M. Schou, no sólo confirmó los hallazgos de Cade sino también mostró que el litio era eficaz para prevenir la fase depresiva de pacientes con enfermedad maniaco-depresiva.

A principios de los años 50 se introdujo en la terapia de la tuberculosis la iproniazida. Además de sus efectos antituberculosos se observó que los pacientes mejoraban su estado de ánimo, se encontraban menos deprimidos, más estimulados y algunos incluso mostraban signos de euforia, a pesar de la gravedad del cuadro infeccioso. Poco tiempo después se reportaban sus efectos de inhibición de la monoaminooxidasa (MAO), enzima que metaboliza las catecolaminas (véase el capítulo V), y se confirmaba su acción antidepresiva. En 1957 R. Kuhn, un psiquiatra suizo, describe los efectos antidepresivos de la imipramina en los siguientes términos:

> La expresión facial de los pacientes se relaja y recupera su expresividad. Los pacientes se vuelven más amigables, más sociables. Hablan más y más alto; el llanto y las quejas cesan; el paciente se levanta en la mañana por su propia decisión y lleva a cabo actividades por propia iniciativa; la sensación de pesadez, debilidad y opresión disminuyen, los sentimientos de culpa y de depresión desaparecen; las ideas y tendencias suicidas van desapareciendo, las alteraciones del sueño y los ensueños opresivos se van volviendo raros.

En los años 60 aparecen los antidepresivos llamados "tricíclicos", por la presencia de tres anillos en su estructura química. Más recientemente han aparecido agentes con otras estructuras químicas y/o mecanismos de acción, los cuales se discutirán en el capítulo correspondiente.

En lo que se refiere a los ansiolíticos, también llamados tranquilizantes "menores" (en relación con los "mayores", representados por los agentes antipsicóticos), son de los psicofármacos más utilizados en la actualidad. Miles de toneladas de estas drogas se consumen en el mundo cada año y la tendencia va en aumento.

Las sustancias utilizadas para disminuir la ansiedad o angustia, y tratar los problemas de sueño asociados, durante muchos siglos fueron fármacos depresores del SNC, como el alcohol y los opiáceos. Con la introducción de los barbitúricos, se les empezó a sustituir por éstos, a dosis menores que las requeridas para inducir sueño (véase el capítulo XI. Hipnóticos y sedantes). En 1955, Berger reporta los efectos tranquilizantes de la mefenesina, sustancia conocida por sus efectos de relajación muscular. A partir de ella se introdujo el meprobamato, fármaco con efectos tranquilizantes, que contribuía en la relajación muscular, con buen margen de seguridad y efecto suficientemente prolongado. El meprobamato se aprobó para uso clínico en 1957, tres años después de haber sido caracterizado su efecto.

En esos años, un químico polaco, L. Sternbach, estudiaba las propiedades farmacológicas de un grupo de sustancias con características químicas originales: las benzodiazepinas. Utilizando pruebas experimentales específicas, se demostró que una de estas benzodiazepinas, el clorodiazepóxido (Librium®), tenía efectos sedantes, de relajación muscular, anticonvulsivos y antiagresivos más marcados que los del meprobamato. En la primavera de 1958 la droga fue ensayada en pacientes geriátricos; en este grupo se observaron los efectos sedantes pero también se detectó ataxia (problemas de equilibrio) y alteraciones del lenguaje. Estos resultados hicieron que el fármaco se abandonara por varios meses, hasta que otro investigador sugirió que se ensayara el fármaco a dosis menores en pacientes con diversos tipos de trastornos neuróticos. Los resultados fueron alentadores: el clorodiazepóxido redujo el estado de tensión y de ansiedad con mínimos efectos indeseables. A partir de ese momento se desarrollaron varias benzodiazepinas con efectos ansiolíticos y antiepilépticos, algunas de las cuales se utilizan ampliamente en la actualidad.

En 1986 se introdujo la buspirona, droga ansiolítica no benzodiazepínica que aparentemente tiene menos efectos adversos que sus predecesores.

Como el lector puede darse cuenta, existe un gran número de sustancias que tiene efectos sobre las funciones cerebrales superiores, útiles en la corrección temporal de alteraciones mentales. Además de ejercer efectos terapéuticos, estas sustancias ayudan a entender el funcionamiento del SNC a nivel bioquímico. Por ejemplo, se ha visto que todos los fármacos que interfieren con la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica, sea porque disminuyen sus concentraciones o porque bloquean sus receptores, inducen frecuentemente alteraciones del estado de ánimo sugerentes de depresión. Y al revés, los tratamientos farmacológicos que favorecen sus acciones, por efecto directo sobre los receptores o indirectamente para aumentar su concentración o disminuir su inactivación, tienen efectos estimulantes.

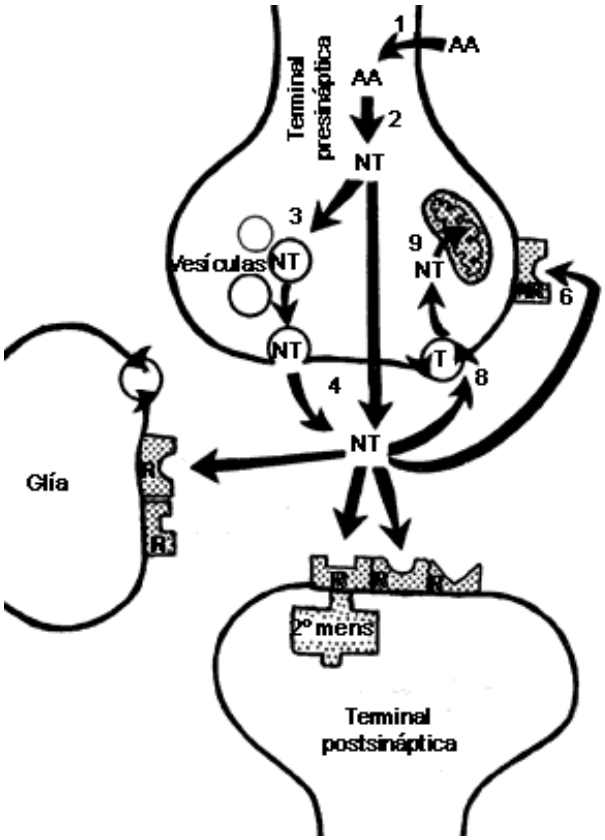



**FIGURA I.** ***Sitios de acción de los psicofármacos. En este esquema se ilustra la tríada fundamental del sistema nervioso, compuesta por la terminal presináptica, la terminal postsináptica y la célula glial. La dinámica del proceso de la neurotransmisión incluye varios pasos: la incorporación de aminoácidos (AA) (I) a sustancias más complejas (p. ejem., neurotransmisores, NT), y por ello más específicas (2), su maduración y almacenaje en vesículas (3), su liberación hacia el espacio extracelular (4), sus efectos en receptores de otras neuronas, ligadas o no a segundos mensajeros (5) o en la misma (6), su captación por células gliales (7), donde el transmisor puede interactuar con receptores (R) o con transportadores (T) membranales, su inactivación, sea por recaptura a través de transportadores (T) (8), o por metabolismo, frecuentemente mitocondrial (9). Cada uno de estos pasos constituye un nivel posible de efecto de fármacos, sea para favorecer o para antagonizar la función nerviosa.***

*AA= **aminoácido;** NT = **neurotransmisor;** R = **receptor;** AR = **autorreceptor; 20. mens. = sistema de segundos mensajeros;** T = **transportador.***

Una prueba adicional del importante papel que desempeñan los aspectos biológicos de las enfermedades mentales en su génesis la constituyen las drogas llamadas "alucinógenas", de las que nos ocuparemos más adelante. Que baste por el momento recordar la similitud entre los efectos de algunas de estas drogas psicoactivas con las alteraciones conductuales que muestran los pacientes psiquiátricos. De hecho, esta relación se halla como pilar de hipótesis neuroquímicas de las enfermedades mentales. Estas teorías proponen que en el cerebro del enfermo mental se producen sustancias tóxicas responsables de los síntomas de estos pacientes. Una especie de alucinógenos endógenos (que se producen en el cuerpo). Como si estos cerebros produjeran sustancias como el LSD.

Pero intentar explicar entidades tan complejas como los procesos mentales con base en sólo una o dos sustancias (neurotransmisores) resulta peligroso. No solamente existen indicaciones claras de heterogeneidad entre las formas clínicas de las alteraciones mentales (existen muchísimas formas de locura), sino que sabemos que las modificaciones de las funciones de un neurotransmisor producen alteraciones en las funciones de los demás. En el sistema nervioso todos sus elementos interactúan. Además, los psicofármacos no muestran gran especificidad en sus efectos, pues manifiestan sus acciones a múltiples niveles del organismo, exhiben efectos adversos complejos en ocasiones difíciles de controlar, y pueden ser utilizados para condiciones patológicas variadas.

Sin embargo, el reduccionismo ha rendido frutos al favorecer la introducción de nuevos fármacos y permitir el desarrollo de nuevas técnicas de estudio de las enfermedades psiquiátricas en particular, y de las funciones cognoscitivas en general.

Pero no todo es bello. Es cierto que la introducción de los psicofármacos ha significado un progreso cualitativo en la psiquiatría; sin embargo, como para todo aquello accesible al hombre, su uso ha llevado en ocasiones al abuso. Han existido, y existen a la fecha, miles de pacientes que se encuentran bajo los efectos de psicofármacos por razones más sociales que médicas. Sea por un mal diagnóstico (como en el caso de sujetos con epilepsia psicomotora) o por cuestiones políticas, el abuso de los psicofármacos les ha dotado de una mala reputación: sustancias que se usan como medida disciplinaria, medicación usada como castigo o para subyugar la rebeldía, camisas de fuerza químicas, drogas para lavar el cerebro, formas de "dormir" los problemas, sin realmente resolverlos, etc. Pero como cualquier otra invención humana, el uso que se les dé a los psicofármacos puede escapar del control de la consciencia o de la responsabilidad social —como en el caso de la teoría de Einstein— sin que ello les reste validez. Pero ésta es una cuestión que escapa a los objetivos de esta obra.

Veamos ahora, brevemente, algunas características y clasificación de las enfermedades psiquiátricas.

Se hace distinción entre dos grandes grupos de alteraciones: las *psicosis* y las *neurosis* o psiconeurosis.

Las psicosis son estados graves que se acompañan de trastornos severos de la conducta, manifestados por desconexión de la realidad, incapacidad para pensar coherentemente, falta de reconocimiento de estas anormalidades (inconsciencia de la enfermedad), y eventualmente, delirios y alucinaciones, estas últimas definidas como percepciones en ausencia de un objeto real (el ejemplo típico es el del alcohólico que "ve" elefantes rosas), a diferencia de las ilusiones, que son percepciones en *presencia* de un objeto real (cuando vemos doble o cuando se cree que una pared —que sí existe— se derrite, etcétera).

Las psicosis pueden dividirse en orgánicas e idiopáticas (o "funcionales"). Las psicosis orgánicas se caracterizan no sólo por alteraciones conductuales, sino también por desorientación en el tiempo y espacio y fallas de la memoria; las psicosis orgánicas se asocian frecuentemente a estados tóxicos, trastornos metabólicos o enfermedades neurológicas como tumores, infecciones, enfermedad de Alzheimer, etcétera.

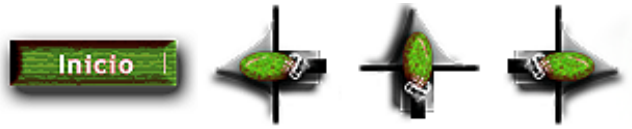
Por otra parte, las psicosis idiopáticas se han clasificado en: *1*) trastornos afectivos, *2*) esquizofrenias, y *3*) psicosis delirante crónica o paranoia.

Los trastornos afectivos pueden dividirse en bipolares, cuando se presenta usualmente de manera cíclica, un componente maníaco (euforia, fogosidad, falta de sueño, irritabilidad, etc.) y uno depresivo; si alguno de ellos predomina —generalmente es el estado depresivo— entonces se les llama unipolares, o simplemente depresión. Las psicosis afectivas se presentan como severas anomalías de la conducta, con fuertes componentes emocionales (cambios bruscos del estado de ánimo).

Las esquizofrenias constituyen cuadros de pensamiento alterado, con desprendimiento del sujeto de su ambiente, delirios, trastornos emocionales, alucinaciones, catatonia, etcétera.

El tercer grupo, el de las paranoias, se compone de sujetos con anormalidades conductuales causadas por delirios; éstos son ideas que, a partir de algunos elementos de la realidad, se eslabonan para constituir historias o versiones de esta realidad y que exageran alguno de sus elementos, sea conservando una ilación o sin ella. Así, se habla de delirio de grandeza, de delirio de persecución, etcétera.


- XVI. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS
- XVII. FÁRMACOS USADOS EN TRASTORNOS AFECTIVOS
- XVIII. FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD
- XIX. FÁRMACOS ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- XX. NOOTRÓPICOS
- XXI. PSICOTOMIMÉTICOS


Inicio

# XVI. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

EXISTEN VARIAS DROGAS ÚTILES en el tratamiento de las psicosis. Recordemos que la palabra psicosis indica un síntoma (*no* es una enfermedad) asociado a una variedad de condiciones (véase antes) que se caracteriza por la pérdida de contacto con la realidad o defectos graves en la percepción de la misma. Entre las enfermedades mentales que se manifiestan por estados psicóticos, la más frecuente es la *esquizofrenia*.

La esquizofrenia es una enfermedad que abarca cerca del 1% de la población general. En parte se transmite genéticamente (en casi la mitad de los gemelos idénticos la alteración se presenta en ambos) y sucede en forma recurrente (es decir, episodios psicóticos repetidos, por varios meses). Hasta la fecha, no se cuenta con una prueba funcional o bioquímica para hacer el diagnóstico de esquizofrenia.

Se han considerado dos tipos de esquizofrenia: *I*) esquizofrenia con signos positivos o tipo 1: delirio, alucinaciones, agitación, descontrol emocional. Se le ha asociado a hiperactividad del sistema dopaminérgico (véase el capítulo V); *2*) esquizofrenia con signos negativos o tipo 2: falta de reacciones emocionales (el llamado aplanamiento afectivo), desprendimiento del sujeto de su ambiente, anhedonia (incapacidad para experimentar placer), falta de energía, retardo psicomotor, etc., pero sin alucinaciones o delirios graves. Es una alteración neurodegenerativa, pues se han encontrado en estos pacientes menor tamaño cerebral, mayor volumen ventricular, alteraciones anatómicas en los lóbulos frontal y temporal, particularmente del hemisferio cerebral izquierdo, así como disminución de marcadores a diversos neurotransmisores. Este síndrome tipo 2 tiende a aparecer a edades tempranas y de manera insidiosa.

Todos los agentes antipsicóticos son igualmente eficaces para reducir los síntomas. De acuerdo con su estructura química se les ha agrupado en familias: la de las *fenotiazinas*, con los tioxantenos, las dibenzodiazepinas (como la clozapina, un nuevo antipsicótico que se muestra prometedor) y las dibenzoxazepinas (como la loxapina) como agentes relacionados; las *butirofenonas* (como el haloperidol) y las *difenilbutilpiperidinas*: las *indolonas* (como la molindona) y otros agentes llamados heterocíclicos, y finalmente, los *alcaloides de la rauwolfia.*

Pero como decíamos, a pesar de las diferencias de las estructuras químicas entre los antipsicóticos, estas drogas se parecen en sus efectos por lo que para describirlos podemos tomar como referencia el antipsicótico más antiguo: la cloropromazina.

Los efectos centrales de la cloropromazina constituyen el síndrome neuroléptico, el cual aparece como un cuadro de sedación, lentificación psicomotora y emocional, supresión de movimientos espontáneos y de conductas complejas, reducción de la iniciativa y del interés en el medio (se dice que los estímulos externos "se resbalan" o "rebotan" en el paciente), sin que esto signifique que el sujeto no reaccione ante su medio: si se duerme se le puede despertar con relativa facilidad, contesta a las preguntas directas, mantiene sus funciones intelectuales, etc., además de que se preservan los reflejos espinales. Es decir, no es que el sujeto se encuentre sedado y por esta causa se produzcan los demás efectos. Los barbitúricos, a dosis bajas, también inducen sedación (véase el capítulo XI), pero carecen totalmente de efectos antipsicóticos.

Los efectos antipsicóticos van apareciendo lentamente a medida que el tratamiento avanza: la agitación y la inquietud van disminuyendo, la comunicación con los demás y con el medio se va incrementando, las conductas impulsivas o agresivas van desapareciendo; la misma tendencia se observa en el caso de las alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento. Como se puede apreciar, los síntomas positivos responden mejor a la terapia farmacológica que los síntomas negativos.

Una gran variedad de técnicas electrofisiológicas y neuroquímicas han mostrado que los antipsicóticos son bloqueadores de los receptores dopaminérgicos; dada la amplia distribución de estos receptores en el sistema nervioso central y periférico, estas sustancias muestran efectos a diversos niveles: actúan sobre el grupo de neuronas responsables del reflejo del vómito, los neurolépticos ejercen potentes acciones antieméticas (contra el vómito); por sus efectos en el sistema endocrino, estas sustancias aumentan la secreción de prolactina, la cual puede producir galactorrea (secreción de leche por las glándulas mamarias), ginecomastia (exageración de las características sexuales secundarias, como crecimiento de las mamas), amenorrea (interrupción de los ciclos menstruales), agravación de tumores sensibles a las hormonas (como el cáncer de mama), etcétera.

En lo que se refiere a la farmacocinética y el metabolismo de los antipsicóticos, a pesar de que existen diferencias entre ellos, se pueden hacer algunas generalizaciones: dada su alta solubilidad en grasas, atraviesan fácilmente todo tipo de barreras biológicas (incluyendo la placentaria), y su distribución está determinada en gran parte por el flujo sanguíneo, por lo que los órganos ricamente irrigados, como el cerebro, reciben gran cantidad del fármaco. Por otra parte, la administración parenteral es mucho más eficaz que la oral para producir concentraciones sanguíneas mayores y más estables: el efecto tranquilizante aparece aproximadamente a los 60 minutos de la ingestión y lo minutos después de la inyección intramuscular. El efecto antipsicótico, sin embargo, requiere de varias semanas o meses para manifestarse.

Existen varios tipos de preparaciones farmacéuticas inyectables, algunas de liberación prolongada, por lo que se puede administrar el medicamento a intervalos de varias semanas. Este tipo de preparación ha resultado útil en sujetos que se resisten a las preparaciones por vía oral.

Dado que los antipsicóticos se administran usualmente por periodos prolongados, aparece la pregunta sobre el riesgo de desarrollar adicción a estos agentes. La respuesta es que estas drogas no causan adicción en el sentido amplio del término, como lo veremos en detalle en la Quinta Parte. La suspensión brusca de la administración crónica sí puede acarrear la aparición de ciertos signos de malestar físico, como dolor muscular e insomnio, pero éstos desaparecen al cabo de algunos días. También aparecen signos de tolerancia, manifestados por la disminución de los efectos sedantes, y a nivel neuronal, signos de hipersensibilidad a los agonistas del receptor dopaminérgico, compensatorios por el prolongado periodo de bloqueo ejercido por los antipsicóticos.

Un capítulo importante de la farmacología de estas sustancias se refiere a su toxicidad y efectos colaterales. Por la misma razón esgrimida antes, el uso continuo de antipsicóticos es la regla y por ello es elevado el riesgo de las reacciones adversas. No olvidemos, sin embargo, que los antipsicóticos son drogas muy seguras, pues su margen de seguridad es alto.

En el SNC las reacciones adversas incluyen:

*Akatisia*. Es la más frecuente; se puede definir como la imposibilidad de permanecer tranquilo. El paciente experimenta todo el tiempo cierta urgencia por mantenerse en movimiento, y es importante no confundir este signo con agitación. Esta confusión acarrea con frecuencia el aumento de la dosis del antipsicótico, provocándose un círculo vicioso que conduce forzosamente a una mayor toxicidad. Si la akatisia se vuelve un problema para el paciente se puede reducir la dosis o cambiar de antipsicótico.

*Distonías*. Son contracciones musculares involuntarias que pueden manifestarse como gesticulación, muecas, tortícolis o movimientos oculares exagerados. Estas distonías pueden ocurrir desde el inicio del tratamiento y pueden asustar al paciente o a sus familiares, pero se controlan eficazmente con los anticolinérgicos que se utilizan en el parkinsonismo (véase el capítulo XIV).

*Síndrome parkinsoniano*. Estas drogas producen frecuentemente lentificación de los movimientos (bradicinesia), cierta rigidez muscular (hipertonía) que incluye los músculos de la cara produciendo una faz inexpresiva ("cara de palo"), y temblor. Estos signos pueden ser indistinguibles de un parkinsonismo esencial o idiopático.

*Disquinesia tardía*. Es un síndrome grave que puede presentarse con todos los antipsicóticos después de la administración prolongada (meses o años), particularmente en pacientes viejos, en 15 a 20% de pacientes hospitalizados, que se traduce en movimientos involuntarios, estereotipados y repetitivos de la boca, los labios y la lengua, de las extremidades y la adopción de posiciones extrañas, con contracturas musculares prolongadas. La administración de drogas antiparkinsonianas agrava este cuadro, pero algunos médicos las han utilizado para prevenir el problema. La disquinesia tardía es un síndrome que puede durar largo tiempo, a pesar de interrumpirse el tratamiento. El paciente debe estar informado de este riesgo.

*Síndrome neuroléptico maligno*. Esta es una alteración rara con crisis graves de parkinsonismo, catatonia, temblor, alteraciones de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, etc. Es una urgencia médica pues la mortalidad puede alcanzar el 10% de los casos.

*Crisis convulsivas*. Pueden ocurrir en el I% de los pacientes tratados con antipsicóticos, aunque uno de ellos, la clozapina, las puede provocar en casi el 5% de ellos.

A nivel del sistema nervioso periférico, los antipsicóticos pueden producir constipación, sequedad de la boca, congestión nasal, visión borrosa, dilatación pupilar, fotofobia (temor a la luz), taquicardia, retención urinaria, aumento del peso corporal y alteraciones sanguíneas.

Cuando se administran antipsicóticos junto con drogas que deprimen el SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, antihistamínicos, ansiolíticos) puede potenciarse peligrosamente esta depresión, de lo cual debe advertirse al paciente.

Este último punto debe subrayarse: un factor importante en el éxito del tratamiento con antipsicóticos es la educación del paciente. Se le debe informar del riesgo de los efectos colaterales, particularmente de la akatisia. Un paciente mal informado puede dejar de tomar la medicación sin medir sus consecuencias. Se le debe comunicar que el tratamiento será prolongado (al menos un año, en el caso de la esquizofrenia), pero que éste no es adictivo; se le debe recomendar no exponerse al sol o a temperaturas altas (tinas, regaderas, etc.), evitar drogas como la anfetamina, la cocaína o la L-DOPA, porque éstas agravan la psicosis y también debe advertírsele sobre sustancias depresoras por el peligro de potenciación de la sedación, hipotensión y falla respiratoria.

Además de la esquizofrenia, los antipsicóticos han sido utilizados para tratar el delirio y la demencia, la manía y la depresión, a dosis bajas como ansiolíticos, en casos de hipo intratable, para contrarrestar la náusea y el vómito y para algunos síndromes más raros, como el de Gilles de la Tourette o en casos de corea de Huntington, una alteración genética.

Los antipsicóticos no son útiles para tratar síndromes de abstinencia causados por opiáceos, barbitúricos u otros sedantes, aunque pueden ser usados en algunos casos de alucinaciones asociadas al alcoholismo crónico.

Para terminar este capítulo debemos hacer hincapié que el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia debe acompañarse de terapias ambientales y de psicoterapia, tanto del mismo paciente como de su familia. Un tratamiento integral aumenta significativamente las probabilidades de éxito.

**CUADRO XVI.I.** ***Antipscóticos***.

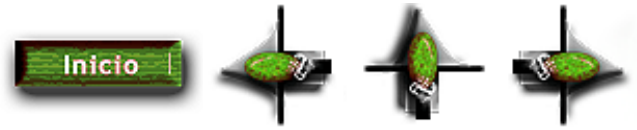
| *Nombre* | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Genérico* | *Comercial* | *Dosis usual (rango)(mg)* | *Sedación* | *EEP* |
| Cloropromazina | Largactil | 25-1500 | +++ | ++++ |
| Clozapina | Clozaril | 300-900 | +++ | o |
| Flufenazina* | Siqualinq | 12.5-25 (cada 15 días) | ++ | +++ |
| Haloperidol | Haldol, Haoloperil | 1-40 | + | ++++ |
| Levopromazina | Sinogán | 27-750 | +++ | ++ |
| Loxapina | Loxitane | 50-250 | + | +++ |
| Molindona | Mobán | 20-225 | + | +++ |
| Perfenazina | Leptopsique | 8-60 | ++ | +++ |
| Reserpina | Serpasil | 0.25-6 | ++ | ++ |
| Sulpiride | Ekilid, Dogmatil | 50-1600 | + | +++ |
| Tioproperazina | Majeptil | 10-50 | +++ | + |
| Tioridazina | Melleril | 50-800 | +++ | + |
| Tiotixeno | Navane | 10-60 | + | +++ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Trifluoperazina | Stelazine, Flupazine | 5-40 | + | +++ |

EEP: efectos extrapiramidales.

Los nombres comerciales cambian de país en país y los que aquí se mencionan no son forzosamente los más usados o recomendados. Es más una cuestión de disponibilidad y precio lo que debe determinar qué preparación farmacéutica se utiliza ) asumiendo su bioequivalencia ).

* Es una preparación de liberación prolongada que se aplica por vía intramuscular



# XVII. FÁRMACOS USADOS EN TRASTORNOS AFECTIVOS

LAS EMOCIONES ANORMALMENTE INTENSAS pueden asociarse a psicosis. Con esta aseveración nos referimos a la depresión y la manía, estados emocionales extremos que pueden conducir a deformaciones del pensamiento, de la razón y de la percepción del ambiente externo e interno. Es preciso no confundir los trastornos afectivos con los estados psicóticos que incluyen un componente emocional. El tratamiento es fundamentalmente distinto.

La depresión grave, o mayor, es una de las alteraciones psiquiátricas más frecuentes: se observa entre el 5 y 10% de la población general, siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres, apareciendo particularmente entre los 25 y 35 años de edad. Se caracteriza por sentimiento de tristeza extrema, pesimismo, preocupación, pérdida de la concentración, agitación, pérdida de la autoestima, alteraciones del sueño, pérdida del apetito, fatiga y pérdida de la energía, incapacidad para sentir placer (anhedonia) e incluso ideas suicidas. Es importante distinguir esta depresión de estados más leves, como la tristeza reactiva (aquella que dura algunas horas o días), la pena asociada a factores externos (pérdida de algún ser querido) o la depresión asociada a trastornos médicos o a fármacos. Entre las causas de depresión reactiva encontramos el asma, las infecciones crónicas, la insuficiencia cardiaca, el cáncer, la diabetes, el SIDA, la desnutrición, la anemia, el síndrome premenstrual, la artritis reumatoide, la colitis ulcerativa, los trastornos de la glándula tiroides (hipo o hipertiroidismo), la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson, el síndrome de fatiga crónica, etc. Entre las drogas que pueden causar depresión se encuentran los antihipertensivos, los antiparkinsonianos, los ansiolíticos, algunos anticonvulsivantes, las píldoras anticonceptivas, el alcohol, los corticosteroides y otras hormonas, agentes antineoplásicos (los usados para combatir el cáncer), algunos sedantes etc. Por supuesto, no se trata de todos los casos de sujetos que experimentan estas enfermedades o condiciones o los que reciben estos tratamientos. La asociación entre ellos y la depresión *puede* ocurrir pero no es la regla.

La manía y la alternancia entre estados de depresión y de manía (llamado trastorno afectivo bipolar) son menos comunes. Éstos se tratan con drogas antipsicóticas o con litio. La manía se caracteriza por euforia, humor expansivo o irritable, delirio de grandeza, disminución de la necesidad de dormir, distractibilidad, imposibilidad para mantenerse callado, agitación psicomotora, implicación excesiva en actividades con alto riesgo de placer o dolor, que frecuentemente conducen al individuo a la promiscuidad, etc. Los estados maníacos pueden presentarse, como la depresión, asociados a enfermedades o a algunos medicamentos. Entre los primeros encontramos algunos tumores cerebrales, infecciones como la neurosífilis; la encefalitis, la influenza, algunos trastornos metabólicos, la esclerosis múltiple, etc. Entre las drogas que pueden provocar estados maníacos se encuentran las anfetaminas, la cocaína, los bromuros, la isoniazida y los esteroides.

Veamos primero las drogas utilizadas en el tratamiento de la depresión.

**LOS ANTIDEPRESIVOS**

Como para cualquier medicamento, antes de prescribir un tratamiento antidepresivo es necesario confirmar la existencia de esta condición. La depresión de la que estamos hablando es un trastorno bioquímico cerebral, con manifestaciones físicas evidentes: alteraciones del sueño y del apetito, fatiga, agitación y nerviosismo, falta de concentración, desinterés sexual y anhedonia. Se piensa que estas alteraciones son causadas, al menos en parte, por desequilibrios en la regulación de ciertos neurotransmisores, en particular las catecolaminas (noradrenalina, dopamina) y la serotonina. Los antidepresivos pueden restablecer algunos de estos desequilibrios, pero es importante explicar al paciente que para lograrlo estas drogas deben alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos durante un periodo suficiente (usualmente de tres a cinco semanas). Si el paciente no siente alivio de los síntomas desde el principio del tratamiento, puede pensar que el medicamento no le está surtiendo efecto y desanimarse a continuar el tratamiento.

Las drogas antidepresivas se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química en tres grandes grupos: los antidepresivos heterocíclicos (bi, tri y tetracíclicos), los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y los no heterocíclicos o atípicos. El primer grupo, mejor conocido como el de los antidepresivos tricíclicos, es actualmente el más utilizado, aunque existe una tendencia a favorecer al grupo de las drogas no heterocíclicas.

Los tricíclicos incluyen la imipramina, la desipramina, la amitriptilina, la nortriptilina, y sus derivados, el doxepina y la protriptilina, entre los principales. Tomaremos a la imipramina, el más utilizado de ellos, como ejemplo para describir sus efectos.

La administración de esta sustancia a sujetos sanos (no deprimidos) produce somnolencia, cierto mareo, caída de la presión arterial, sequedad de la boca, visión borrosa y sensación de malestar generalizado. Por el contrario, en sujetos deprimidos, la imipramina produce una elevación del estado de ánimo. Estos efectos antidepresivos aparecen sólo después de dos a tres semanas de iniciado el tratamiento, por lo que debemos considerar a estos agentes como eficaces sólo cuando el tratamiento es relativamente prolongado.

La manera como estás sustancias actúan se ha descrito más en términos de disminución de las ideas depresivas que de la inducción de un estado de euforia, aunque se han reportado estados de excitación e insomnio en pacientes susceptibles. O sea, no es que la alegría aumente, sino que disminuye la tristeza.

Este grupo de sustancias favorece la acción de las catecolaminas y de la serotonina al ejercer un efecto inhibitorio sobre sus mecanismos de inactivación. Los antidepresivos tricíclicos también pueden producir bloqueo de los receptores de la acetilcolina (los muscarínicos) y la histamina. Estos efectos neuroquímicos intervienen tanto en las acciones terapéuticas como en las reacciones adversas. Estas últimas ocurren usualmente cuando las concentraciones sanguíneas de la droga alcanzan niveles tóxicos. Estas reacciones son relativamente frecuentes, y pueden presentarse hasta en 5% de los pacientes. La imipramina y sus derivados producen sedación —que puede representar un efecto benéfico en pacientes con insomnio, pero también un problema en los que manejan vehículos o máquinas.

Otros efectos colaterales incluyen: sequedad de la boca y sensación de sabor metálico; dilatación pupilar (midriasis), que para contrarrestarla puede sugerirse el uso de lentes oscuros; visión borrosa y dolor, que puede indicar aumento brusco de la presión intraocular y comprometer la visión gravemente, es decir, ataques agudos de glaucoma; retención urinaria; estreñimiento; efectos cardiovasculares que incluyen hipotensión postural (caída brusca de presión al cambiar de posición), taquicardia, palpitaciones y toxicidad cardiaca, potencialmente fatal en pacientes con infartos del miocardio; en algunos pacientes se puede observar una transición de la fase depresiva a una de excitación excesiva, que aparece bajo la forma de un estado hipomaniaco o maníaco con delirio y confusión, situación que puede ser peligrosa en pacientes suicidas, los cuales pueden así sentir la energía necesaria para consumar el acto de autodestrucción.

Es importante recordar que, como el tratamiento antidepresivo puede durar meses o años, es posible que el paciente tenga que consumir otros medicamentos, por lo que hay que vigilar los efectos de la interacción medicamentosa. Por ejemplo, la asociación de antidepresivos con drogas antipsicóticas, tranquilizantes, sedantes, algunos antiepilépticos, alcohol y ciertos antihipertensivos producen mayor depresión del SNC.

Otro par de puntos que vale la pena mencionar: es aconsejable no administrar antidepresivos a mujeres embarazadas, particularmente en el primer trimestre del embarazo. Y por otra parte, debe informarse al paciente que el peligro de desarrollar adicción a los antidepresivos es bajo. Y repetimos, estas sustancias no deben administrarse a pacientes con antecedentes de infarto del miocardio, epilépticos o pacientes con glaucoma.

El segundo gran grupo de fármacos antidepresivos son los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Estas sustancias tienen la propiedad de antagonizar a la enzima que metaboliza las catecolaminas, lo cual prolonga el efecto de estos neurotransmisores y aumento en sus niveles cerebrales. Son fármacos tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos, siempre y cuando se administren con mucho cuidado. El peligro es que haya aumentos bruscos y graves de la presión arterial. Esto sucede cuando el sujeto consume alimentos con tiramina, una sustancia contenida en varios quesos, algunos vinos y cervezas, hígado, salchichas, aguacate, plátano, chocolate, café, cola, salsa de soya, etc. Por este problema que puede resultar fatal, los IMAO se administran solamente a pacientes hospitalizados o a los que pueden seguir las indicaciones del médico de manera confiable. Incluso se consideran los IMAO menos tóxicos que los antidepresivos tricíclicos, siempre y cuando se sigan estas restricciones dietéticas, y más eficaces en algunos pacientes con depresión atípica, depresión enmascarada (la que manifiestan algunos sujetos hipocondríacos) y la anorexia nervosa, condición en la que el sujeto no come. También debe tenerse precaución extrema de no combinar los IMAO con drogas anticolinérgicas, anestésicos, depresores del SNC (sedantes, hipnóticos, alcohol), anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, y otras drogas con acción central.

Como en el caso de los tricíclicos, la aparición del efecto antidepresivo se observa entre 10 días y cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Los IMAO más frecuentemente usados son la fenelzina y la tranilcipromina. Como en el caso de los tricíclicos, los efectos farmacológicos —benéficos y tóxicos— también se deben a la hiperactividad catecolaminérgica.

El tercer grupo de antidepresivos es el de los no heterocíclicos o atípicos. Son sustancias de aparición relativamente reciente con acción un poco más selectiva que la de los otros dos grupos. Estas sustancias inhiben la recaptación de la serotonina; dado que la recaptación es una de las formas de inactivación de este neurotransmisor, el efecto neto es potenciar los efectos del neurohumor. Existen varias sustancias con estos efectos; las más utilizadas hasta ahora son la fluoxetina (Prozac®) y la sertralina. La fluoxetina tiene una vida media relativamente larga: de siete a nueve días. Esto significa que el fármaco puede administrarse una sola vez al día (usualmente por las mañanas) o tres veces por semana. También significa que antes de cambiar de tratamiento antidepresivo, particularmente con los IMAO, es imprescindible esperar de cuatro a seis semanas antes de iniciar el nuevo tratamiento, por el peligro de la aparición de efectos tóxicos. La fluoxetina se prescribe frecuentemente, quizá por su utilidad y por la baja incidencia de efectos adversos; el problema es su costo bastante elevado.

El bupropión, otro antidepresivo que no es ni tricíclico ni IMAO, parece ser tan eficaz como éstos pero menos tóxico, aunque tampoco debe combinarse con los IMAO.

Mencionemos, para terminar, que existen otros antidepresivos con estructuras químicas y mecanismos de acción diferentes a los antes mencionados. Esto ofrece más esperanzas al futuro desarrollo de la terapia antidepresiva.

**CUADRO XVII.I.** ***Antidepresivos.***

| *Nombre* | | | |
|---|---|---|---|
| *Genérico* | *Comercial* | *Dosis usual (rango) (mg)* | *Sedación* |
| TRICÍCLICOS O RELACIONADOS | | | |
| Amitriptilina | Anapsique | 50-300 | +++ |
| Amoxapina | Demolox | 150-400 | ++ |
| Bupropión | welbutrín | 200-450 | + |
| Desipramina | Norpramín | 150-300 | + |
| Doxepina | Sinequan | 50-300 | +++ |
| Fluoxetina | Prozac | 20-80 | + |
| Imipramina | Tofranil, tolpramina | 50-300 | ++ |
| Nortriptilina | Motival | 30-125 | ++ |
| Maprotilina | Ludiomil | 50-225 | ++ |
| Mianserina | Tolvón | 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 | + |

**EL LITIO Y EL TRATAMIENTO DE LA MANÍA**

Como decíamos antes, el litio se empleó como tratamiento de la manía a partir de 1949, a pesar de que existen reportes previos de la eficacia de ciertas aguas de pozo para el tratamiento de enfermedades mentales caracterizadas por la excitación y euforia extremas. Probablemente estas aguas de pozo contenían sales de litio y en ello radicaba su efecto benéfico.

Concentraciones terapéuticas de litio en sujetos normales casi no tienen efectos psicotrópicos: no producen sedación, depresión o euforia. Sin embargo, este agente es particularmente eficaz para estabilizar el estado de ánimo de pacientes con crisis maníacas y en la prevención de las oscilaciones extremas del humor, características de la enfermedad bipolar.

El tratamiento de esta alteración requiere de un especialista. Si el paciente se presenta durante la fase maníaca, se inicia el tratamiento con litio y medicación antipsicótica. El efecto de esta última aparece rápidamente, mientras que la del litio toma cerca de 10 a 12 días para iniciarse. Una vez que la crisis psicótica ha sido controlada se puede continuar el tratamiento con litio solamente. A veces son necesarias de tres a cuatro semanas de tratamiento para lograr el control adecuado de los síntomas.

Antes de iniciar el tratamiento es necesario efectuar ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo la determinación de sodio, calcio, fósforo, examen de orina, de sangre, de la función tiroidea y cardiaca. Una vez asegurados de que sus resultados están dentro de los límites normales (en condiciones ideales), se procede a iniciar el tratamiento con dosis progresivamente crecientes de la sal de litio (carbonato). Es muy importante saber que una dosificación correcta depende fundamentalmente de la respuesta clínica y de la determinación de los niveles sanguíneos del litio. Ésta debe efectuarse aproximadamente 12 horas después de la última dosis.

Los efectos indeseables ocurren cuando las concentraciones en la sangre aumentan demasiado, y como la concentración terapéutica no está muy alejada de la tóxica, estas reacciones son relativamente frecuentes. Puede haber náusea, diarrea, vómito, temblor fino de las manos, sedación, debilidad muscular, micción y sed excesivas, edema de los tobillos, aumento de peso y resequedad de la boca. Después del uso crónico puede aparecer hipotiroidismo y bocio, acné, psoriasis, alteraciones sanguíneas y renales. Los signos de toxicidad son: letargo, ataxia, lenguaje mal articulado, náusea y vómito severos, temblor, arritmias cardiacas, hipotensión, convulsiones, estado de choque, delirio, estado de coma, etcétera.

Como para todos los psicofármacos, la educación del paciente es parte integral del tratamiento. Se debe informar al paciente que es un padecimiento con bases biológicas, que pueden existir tendencias familiares en su ocurrencia, que el tratamiento toma cierto tiempo para hacer efecto, que éste es largo y requiere de regularidad y constancia, pues hay que impedir la reaparición del problema, que es necesario vigilar los niveles sanguíneos de la medicación frecuentemente, que el litio no es adictivo, que los efectos colaterales pueden aparecer al inicio de la terapia, pero tenderán a desaparecer, que la ingesta de sal (cloruro de sodio) en cantidades elevadas puede resultar peligrosa, pues se puede perder el control de la alteración (la regla aquí es que a más sal en la dieta, menos litio en la sangre; y viceversa: si se disminuye la ingesta de sal, pueden aparecer signos de toxicidad con mayor facilidad).

Para terminar, diremos que cuando el litio no resulta eficaz o no es tolerado por el paciente, pueden ensayarse agentes IMAO o la carbamazepina para el tratamiento de crisis depresivas o maníacas, respectivamente.

Repitamos, una vez más, que el tratamiento de las alteraciones mentales no debe basarse únicamente en los psicofármacos. El hombre es una unidad biológica-psicológica-social: cada una de estas facetas debe ser considerada para lograr un esquema terapéutico integral.

# XVIII. FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD

PARA DENOMINAR ESTE GRUPO DE SUSTANCIAS se han usado los términos *tranquilizantes menores* (en relación con los mayores, constituidos por los antipsicóticos) y el de *ansiolíticos* (sustancias contra la ansiedad). Para fines prácticos se considera la ansiedad como sinónimo de *angustia*. La ansiedad puede definirse como un desasosiego que incluye agitación, inquietud, zozobra, estrés, molestia, cuyo origen es indefinido, es decir, carece de una fuente u origen externo. En el caso de existir un origen real, que pertenezca al mundo exterior, se habla entonces de miedo; cuando es desproporcionado o exagerado se le denomina fobia.

En la práctica clínica se pueden distinguir seis tipos de ansiedad:

I) Ansiedad generalizada. Es relativamente leve, pero continua y de larga duración. La padecen aquellas personas que con frecuencia se preocupan excesivamente de detalles de la vida cotidiana (*¿qué pasará si me enfermo? ¿Y si se enferma mi hijo? ¿Y si tiembla?*).

*2*) Ansiedad relacionada con el estrés. En estos casos se puede identificar algún factor que aparece repentinamente en la vida del sujeto provocándole angustia, como la enfermedad o la separación de un ser querido, la inminencia de un pago, un examen, etcétera.

*3*) Crisis de pánico. Son ataques de pánico breves (tres a 10 minutos), pero extremadamente intensos: el sujeto siente que se va a volver loco o a morir. La sensación de angustia puede durar más tiempo —hasta algunos días— pero la crisis verdadera no dura más de 10 a 15 minutos.

*4* )Fobias sociales. Es la ansiedad intensa que aparece cuando el sujeto tiene que hablar en público o abordar a un(a) desconocido(a), o en casos del llamado pánico escénico, etcétera.

*5*) Alteraciones médicas o medicamentos que generan síntomas de ansiedad. Cuando alguien se queja de angustia no siempre quiere decir que su molestia es psicológica o psiquiátrica: hay enfermedades y algunas sustancias que pueden producir ansiedad; entre las patologías que se asocian a estados ansiosos se incluyen la insuficiencia coronaria, enfermedades endocrinas (tumores hipofisiarios, de tiroides, paratiroides o glándulas suprarrenales), síndrome premenstrual, enfermedades neurológicas degenerativas, hipoglicemia, alcoholismo, etc., y drogas como las anfetaminas, la cafeína, la cocaína, los esteroides, los descongestionantes nasales, la medicación antiasmática, o por la interrupción brusca de neuro o psicofármacos.

*6*) Síntomas de ansiedad que forman parte de una enfermedad mental, como la depresión o la esquizofrenia.

Antes de prescribir o consumir ansiolíticos es necesario distinguir el tipo de ansiedad y la personalidad del sujeto que la experimenta. Si es una persona que no sólo se preocupa fácilmente y por todo, sino que además tiene tendencia a desarrollar dependencias (a drogas, a personas, a objetos), el tratamiento con tranquilizantes puede resultar contraproducente. Debemos considerar también el tipo de fármaco que se prescribe, pues existen diferencias de latencia para la aparición del efecto, la duración del mismo, la inducción de sedación al principio del tratamiento o como efecto adverso persistente (particularmente en sujetos que manejan algún aparato o máquina).

El principal grupo de agentes ansiolíticos es el de las benzodiazepinas (BDZ). (Estas sustancias fueron tratadas, en sus efectos sedantes e hipnóticos, anticonvulsivos y de relajación muscular en el capítulo XI. Aquí nos dedicaremos a sus efectos ansiolíticos).

Existen muchas BDZ; algunas de las utilizadas hasta la fecha son: el clorodiazepóxido, el diazepam, el oxazepam, el clorazepato, el lorazepam, el prazepam, el alprazolam, clonazepam, flurazepam, temazepam, triazolam, quazepam, clobazam, etcétera.

Describiremos sus efectos tomando como referencia el clorodiazepóxido y el diazepam, dos de los más antiguos.

Las BDZ actúan en el sistema nervioso facilitando la neurotransmisión mediada por el GABA (véase el capítulo V), y en particular, en los receptores del GABA tipo A. Al ocupar el GABA sus receptores se produce la apertura de

canales iónicos permeables al cloro. Cuando el cloro entra a la célula, el interior de ésta se vuelve más negativo, disminuyendo así la excitabilidad. En otras palabras, el GABA inhibe la neurona (disminuye la probabilidad de que ésta se excite). Lo que hacen las BDZ es aumentar la frecuencia de apertura de estos canales iónicos sensibles al cloro y activados por el GABA; es decir, potencian la acción del GABA. Mencionemos de paso que los barbitúricos también favorecen la neurotransmisión GABAérgica, pero aumentando la *duración* de la apertura de los canales de cloro.

Estudios neuroquímicos recientes han mostrado que el receptor del GABA incluye dentro de su estructura molecular, además del canal del cloro, sitios de reconocimiento de las benzodiazepinas y los barbitúricos, entre otros; son, pues, receptores endógenos (que existen en forma natural en el interior de nuestro organismo) de las BDZ. Experimentos en animales han mostrado que si administramos antagonistas de las BDZ se producen convulsiones, las cuales pueden ser antagonizadas con agonistas del receptor (véase el capítulo VII), confirmando de esta manera los efectos de las BDZ en la regulación de la excitabilidad neuronal. Además de sus acciones en el GABA, las BDZ también ejercen cierto efecto sobre los sistemas catecolaminérgicos, que quizá contribuyan a sus propiedades ansiolíticas e hipnóticas.

En relación con su cinética, las BDZ difieren, en cuanto a su absorción, en la latencia con la que aparecen sus efectos, su metabolismo y la duración de sus efectos. De acuerdo con estas variables se les utiliza clínicamente en las diferentes variedades de cuadros de ansiedad. Así, el diazepam y el clorazepato se absorben rápidamente por vía oral, alcanzando niveles sanguíneos máximos a la hora y media de la ingestión. El diazepam actúa casi inmediatamente después de su inyección intravenosa, lo que lo hace el tratamiento de elección en casos de convulsiones persistentes (*status* epiléptico, véase el capítulo XV). En contraste, casi todas las BDZ, quizás a excepción del lorazepam, se absorben irregularmente después de la inyección intramuscular. Las BDZ se metabolizan en el hígado, por lo que es preciso administrarlas con cuidado en pacientes con daño hepático.

Los efectos colaterales de las BDZ incluyen: sedación y somnolencia, disminución de la atención, amnesia anterógrada (olvido de hechos recientes, con conservación de la memoria de sucesos antiguos), disminución de la agudeza mental y de la coordinación muscular, lo cual puede conducir a riesgos en sujetos que manejan o que trabajan con máquinas potencialmente peligrosas. Estos efectos se potencian con el alcohol. Se han reportado ciertos efectos "euforizantes" de las BDZ, o de desinhibición, que quizás estén relacionados con la disminución de la ansiedad. Otras acciones inespecíficas de las BDZ son: aumento de peso, dolor de cabeza, reacciones alérgicas cutáneas, irregularidades menstruales, alteraciones de la función sexual, etcétera.

Quizás el efecto indeseable más serio de las BDZ es su potencial adictivo: el uso repetido de estas sustancias produce tolerancia, dependencia física y psicológica, además de que la interrupción brusca de la administración prolongada se acompaña de un síndrome de abstinencia. (Estos aspectos se trataran con más detalle en la Quinta Parte de esta obra).

Como en el caso de casi todos los fármacos no es conveniente administrar BDZ durante el embarazo.

Otro agente ansiolítico de reciente introducción y de amplia utilización es la *buspirona* (Buspar®). Esta sustancia pertenece a un subgrupo químico nuevo, el de las azapironas, con propiedades ansiolíticas puras, es decir, a diferencia de las BDZ no posee efectos sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes o de relajación muscular. Se requieren de tres a seis semanas de tratamiento para observar los efectos ansiolíticos máximos. Esto significa que puede ser necesario iniciar el tratamiento ansiolítico con BDZ, las cuales actúan más rápidamente, y después irlas sustituyendo progresivamente con buspirona.

La buspirona no interactúa con el receptor del GABA; sus efectos parecen estar más relacionados con la serotonina y la dopamina. Tampoco interactúa significativamente con otros compuestos, a excepción de los IMAO y del haloperidol. La combinación con alcohol puede ser riesgosa. Su margen de seguridad es bastante amplio y son raros los casos de intoxicación.

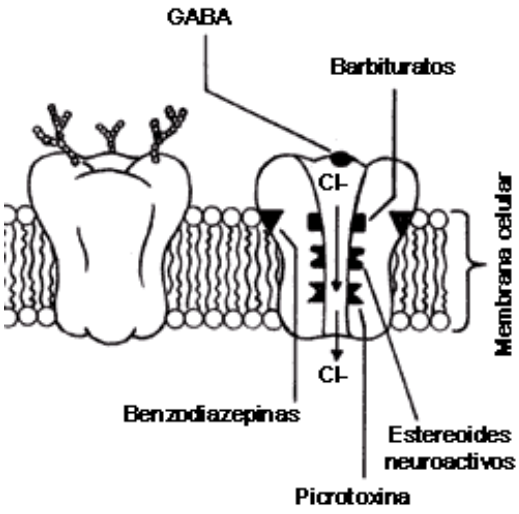



**FIGURA XVIII.I.** ***Sitios de acción de las benzodiazepinas y los barbituratos. Aquí se esquematiza uno de los tipos de receptor del GABA tipo A. Esta molécula está constituida por varias subunidades que forman el canal iónico y contienen sitios de reconocimiento de varias sustancias, incluyendo al mismo GABA, los cuales se ilustran aquí. La ocupación de estos sitios puede conducir a aumentar (agonistas) o disminuir (antagonistas) la actividad del receptor y el canal iónico asociado. Por ejemplo, los barbitúricos y los benzodiazepinas favorecen los efectos del neurotransmisor, es decir, potencian la inhibición (recuérdese que el GABA inhibe al aumentar la concentración intracelular de cloro). A la inversa, si se bloquean estos sitios, se produce una desinhibición que puede provocar convulsiones. La actividad de algunos de los agonistas alostéricos (véase el texto) requieren de la presencia del GABA. Tal es el caso de los esteroides neuroactivos.***

Los efectos colaterales más frecuentes son: dolor de cabeza, mareo, náusea. El riesgo de desarrollar adicción a la buspirona es bastante más bajo que para las BDZ.

Es importante recordar que la ansiedad relacionada con el estrés tiene causas identificables. Los tranquilizantes no curan ningún padecimiento ni atacan directamente causa alguna. Solamente producen alivio de los síntomas, pero no actúan sobre el origen real del padecimiento. Su uso debe ser por periodos breves, pues si se prolonga hay el riesgo de desarrollar tolerancia y dependencia física y psíquica. Por esto último, no se debe interrumpir bruscamente el tratamiento, si no gradualmente, disminuyendo la dosis progresivamente.

Y repitamos: no debe combinarse el alcohol con psicofármacos. Para terminar, digamos que el tratamiento de la ansiedad debe basarse en un diagnóstico preciso y un estudio detallado del paciente. De acuerdo con el tipo de ansiedad de que se trate, así será la elección del ansiolítico. Algunos tipos de ansiedad requieren del uso de otros agentes, como los antidepresivos. En el cuadro XVIII.I. se dan algunos ejemplos de tratamientos ansiolíticos (véase también el cuadro XVIII.2, p. 206).

# XIX. FÁRMACOS ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ESTAS SUSTANCIAS, también llamadas psicoestimulantes, psicotónicos, psicoanalépticos o energizantes psíquicos, son drogas que tienen varios efectos benéficos pero muestran un gran potencial de abuso. Se ha clasificado a los estimulantes del SNC en *menores* y *mayores*. Los estimulantes menores son la *teobromina* (extraída del chocolate), la *teofilina* (proveniente del té) y la cafeína (proveniente del café). Todas se agrupan, por su estructura química, como *metilxantinas*. Como estimulantes mayores se consideran la *estricnina*, las *anfetaminas* y derivados (metilfenidato, pemolina), y la *cocaína*.

**CUADRO XVIII.I.** ***Tratamientos ansiolíticos***

| *Tipo de ansiedad* | *Fármaco*[*] |
|---|---|
| 1. Ansiedad generalizada | Buspirona (Buspar®;) |
| 2. Ansiedad relacionada con el estrés | Diazepam (Valium®;) Clorodiazepóxido (Librium®;) Oxazepam (Bonare®;) Clorazepato (Tranxene®;) Lorazepam (Ativán®;) Alprazolam (Tafil®;) Clobazam (Urbadán®;), etcétera |
| 3. Crisis de pánico | Alprazolam Antidepresivos tricíclicos Inhibidores de la MAO Clonazepam (Rivotril®;) |
| 4. Fobias sociales | Propranolol (Inderal®;) Inhibidores de la MAO |
| 5. Insomnio relacionado con el estrés | Flurazepam (Dalmadorm®;) Temazepam (Restoril®;) Triazolam (Halción®;) Quazepam (Quiedorm®;), etcétera. |

* Se incluyen algunos nombres comerciales. Cada una de estas sustancias tiene varios. Cualquier presentación farmacéutica debe ser equivalente en cuanto a su eficacia, sin embargo, existen grandes diferencias de precio entre ellas. Este factor debe ser considerado por el médico antes de elegir alguna presentación en particular.

**CUADRO XVIII.2.** ***Ansiolíticos***

| *Nombre* | | *Dosis usual (rango) (mg)* | *Vida media (horas)* |
|---|---|---|---|
| *Genérico* | *Comercial* | | |
| Diazepam | Valium, Alboral | 2-40 | 20-50 |
| Clorodiazepóxido | Librium, Equidal | 10-100 | 5-30 |
| Oxazepam | Bonare, Buscopax | 10-120 | 5-20 |
| Clorazepato | Tranxene, Nevractén | 10-60 | 30-100 |
| Lorazepam | Ativán, Noxabén | 2-6 | 10-15 |
| Prazepam | | 20-60 | 30-100 |
| Alprazolam | Tafil | 0.25-4 | 6-20 |
| Clonazepam | Rivotril | 0.5-4 | 80 |
| Flurazepam | Dalmadorm | 15-30 | 40-250 |
| Temazepam | | 15-30 | 10-20 |
| Triazolam | Halción | 0.25-0.5 | 2-3 |
| Quazepam | Quiedorm | 7.5-15 | 39 |
| Midazolam | Dormicum | 7.5-15 | 1.5-2.5 |
| Bromazepam | Lexotán | 3-30 | 2-4 |
| Clobazam | Frisium, Urbadán | 10-60 | 20 |
| Buspirona | Buspar | 5-50 | 7 |

Los valores de las dosis y la vida media de todos estos fármacos pueden variar de acuerdo con la tolerancia y con cada sujeto (véase el texto).

**METILXANTINAS**

Estas sustancias provienen de plantas que se distribuyen ampliamente. Las bebidas preparadas con ellas —el café, el té, el chocolate, el guaraná (la bebida nacional de Brasil) o el mate (de Uruguay y Argentina)— representan probablemente las drogas más usadas por el hombre. Parte de la razón quizá radique en la creencia ya antigua de que estas bebidas tienen efectos estimulantes, antisoporíficos, de elevación del estado de ánimo y aumento de la capacidad de trabajo.

La leyenda sobre el descubrimiento del café proviene de Arabia. Se dice que el pastor Kaldi, al observar que sus cabras parecían más contentas, más activas y juguetonas después de haber comido la cereza del café, se interesó en la planta. Kaldi hizo la prueba y el efecto de la ingestión de la fruta y su semilla fue el mismo: brincó, bailó, jugó y, además, durmió menos esa noche.

Un religioso vecino del lugar se enteró del hecho e hizo también la prueba: mismos resultados. La leyenda se completa con la mística: Mahoma habló con este santón para comunicarle el secreto de cómo preparar el café a partir de los granos secos de la fruta. Se tiene prueba escrita del uso del café en el siglo X y de la existencia de cafeterías donde la gente se reunía, platicaba, o simplemente pasaba el tiempo. El café pasó a Europa probablemente por Turquía, primero como medicamento y después como la bebida que ahora conocemos y que tanto nos autoadministramos. ¡No olvidemos que el café es también una droga! aceptada, anunciada, promovida, vendida y consumida por millones de personas.

Como otros fármacos psicotrópicos, el café tuvo también su época de prohibición, sea por razones médicas (el café es una droga), políticas (los cafés eran nidos de sedición) o sexistas (los cafés distraían a los hombres de sus deberes familiares). A pesar de ello, su uso se generalizó rápidamente y atravesó el Atlántico para convertirse en un símbolo libertario: hacia 1779, en los EUA, beber té significaba ser inglés y por tanto enemigo, beber café representaba un gesto de independencia.

Pronto la cultura del café se desarrolló y aparecieron las mezclas de granos, cafés más o menos tostados, más o menos molidos, con más o menos aroma, sabor y cuerpo, solos o combinados, fríos o calientes, sólidos o líquidos, con o sin cafeína.

Aunque no conocemos con exactitud cómo se descubrió el té, existe una leyenda que adjudica su origen a un acto de contrición o arrepentimiento. Se cuenta que Daruma, el fundador del budismo Zen, se quedó dormido en el curso de una meditación. Al despertar, juró no volver a hacerlo, y para jamás cerrar los ojos, se cortó ambos párpados y los tiró a la tierra. En el sitio donde éstos cayeron, brotaron dos plantas de té, planta de cuyas hojas se obtiene la bebida. Se habla del uso médico del té en un manuscrito chino del año 350 d. C., y de su uso empírico en otro del año 780 d. C. Los holandeses llevaron el té a Europa hacia 1610, desde donde los ingleses se apoderaron del comercio internacional. Las ganancias obtenidas con este comercio favorecieron el colonialismo Inglés, y el té fue reemplazando al café gradualmente. Los altos impuestos que los ingleses imponían al té en las colonias americanas influyeron de manera importante en el desencadenamiento de la guerra de independencia.

**FIGURA XIX.I.** ***Las plantas y los granos del chocolate, el té y el café.***

Los efectos estimulantes de las metilxantinas provienen de su interacción con receptores de la adenosina, molécula activa de la membrana celular y componente esencial del "combustible" principal de la célula: el adenosín trifosfato (ATP). Cuando la célula requiere efectuar algún trabajo, se activa una enzima que convierte el ATP en ADP (adenosín difosfato). La liberación del fósforo del ATP, produce gran cantidad de energía. Esta reacción ocurre intracelularmente, donde también actúan las metilxantinas. Estas sustancias inhiben la destrucción del $AMP_C$ (adenosín monofosfato cíclico), por bloqueo de la fosfo-diesterasa, prolongando la acción de este $AMP_C$, uno de los principales "segundos mensajeros" de todas las células del cuerpo (véase la figura VII.2).

Los efectos estimulantes de las metilxantinas se observan a varios niveles del organismo: del sistema nervioso, de la respiración, del músculo esquelético y cardiaco. Tienen también efecto diurético (aumentan la excreción de orina), participan en la dilatación bronquial (propiedad muy útil en enfermos asmáticos) y en el aumento del metabolismo basal.

El empleo exagerado de las metilxantinas puede acarrear la aparición de reacciones adversas: alteraciones del ritmo cardiaco, tinnitus (sensación de escuchar campanas), nerviosismo, inquietud, temblor e insomnio, irritación gastrointestinal, y en sujetos susceptibles, tolerancia y dependencia graves.

**ANFETAMINAS**

Estas sustancias se sintetizaron por vez primera en 1887, pero sus efectos estimulantes se descubrieron 40 años después. Se comenzaron a utilizar en forma de inhaladores nasales como descongestionante y después como estimulantes respiratorios; hacia 1937 se usaban en el tratamiento de la narcolepsia (crisis de sueño incontrolable). Durante la segunda Guerra Mundial se les empleó mucho para combatir la fatiga de los soldados, y en los años 50 se intentó aplicarlas como antidepresivos. De los años 60 a la fecha se han manufacturado ilícitamente millones de dosis de anfetaminas para consumo ilegal. En la actualidad, el uso aceptado de las anfetaminas es para tratar la hiperactividad y trastornos de la atención en niños, la narcolepsia y en algunos casos de obesidad refractaria. Este último uso, llamado anorexigénico (supresor del hambre), debe ser reservado para casos patológicos. Hace algunos años se utilizaron mucho las anfetaminas en personas que deseaban bajar de peso. Se vio que no sólo era arriesgado —por el peligro de desarrollar adicción— sino que además se presentaba taquifilaxia (tolerancia de aparición rápida), que hacía que los efectos anorexigénicos desaparecieran rápidamente.

Existen tres tipos de anfetamina de uso clínico: la dextroanfetamina, el sulfato de anfetamina y la metanfetamina. Las anfetaminas son potentes agonistas catecolaminérgicos: actúan directamente en los receptores membranales de la adrenalina, noradrenalina y serotonina, e inhiben su recaptura por las terminales nerviosas, lo que produce un efecto prolongado a nivel de los receptores. Estos efectos ocurren tanto en el SNC como en la periferia. Los efectos centrales de las anfetaminas se observan en la corteza cerebral, el tallo cerebral y la formación reticular. Al actuar en estas estructuras hay una activación de los mecanismos del despertar, aumento de la concentración mental, mayor actividad motora, disminución de la sensación de fatiga, elevación del estado de ánimo, inhibición del sueño y del hambre. A dosis menores se puede observar lo contrario: un efecto sedante. Este es particularmente importante, y de hecho terapéutico, en niños hiperactivos con problemas de atención, a quienes tranquilizan los estimulantes, mientras que los sedantes los estimulan. Esta respuesta paradójica a las drogas es parte del síndrome del niño hiperquinético (antes se le llamaba "disfunción cerebral mínima"). Estos niños tienen inteligencia normal o incluso superior, pero su aprendizaje es limitado en la escuela por no poder fijar la atención. Es decir, se distraen demasiado, hablan y se mueven mucho, cambian frecuentemente de actividad, interrumpen continuamente a sus padres, maestros o a otros niños cuando hablan y juegan, etc. En este tipo de sujetos el empleo de las anfetaminas, o de preferencia, del metilfenidato (Ritalín®) tiene efectos benéficos. El tratamiento farmacológico, sin embargo, debe acompañarse de psicoterapia y no prolongarse demasiado tiempo, porque estas sustancias interfieren con el crecimiento y desarrollo del niño cuando se administran por periodos prolongados.

Las propiedades euforizantes de las anfetaminas parecen relacionarse más con los sistemas dopaminérgicos que con los noradrenérgicos, puesto que los bloqueadores de los primeros, como el haloperidol, interfieren con esta sensación (véase la figura V.4). El efecto anorexigénico de las anfetaminas y drogas relacionadas se centra en el hipotálamo, donde se localizan los centros reguladores del hambre y la saciedad. Este efecto favoreció el uso de estimulantes para el tratamiento de la obesidad, sobre todo en los años 60. Existen aún varios derivados de las anfetaminas cuya publicidad indica que favorece la pérdida de peso; entre ellos encontramos la fenilpropanolamina, el dietilpropión, la fentermina, la fenmetrazina, la fendimetrazina, la fenfluramina, el

mazindol, etc. Todas estas drogas son simpaticomiméticas, es decir, semejan los efectos de la estimulación del sistema nervioso simpático, cuyas terminales nerviosas liberan catecolaminas. Los efectos adversos de los estimulantes son inquietud, irritabilidad, nerviosismo, euforia, falta de apetito, pérdida de peso, mareo, midriasis (dilatación pupilar), fotofobia (temor de la luz), elevación del azúcar sanguíneo (peligroso en los diabéticos), palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial, alteraciones del ritmo cardiaco, angina de pecho (vasoconstricción de las arterias coronarias), irritación gastrointestinal y diarrea. Y por supuesto, tolerancia y adicción (véase la Quinta Parte). El uso prolongado de dosis elevadas de anfetaminas se asocia con la aparición de cuadros psicóticos.

**COCAÍNA**

La cocaína, obtenida de las hojas de *ErythroxoyIon coca*, ha sido utilizada como estimulante desde hace cientos de años. Quizás la huella más antigua de su uso data de los años 500 d. C., en Perú, donde se encontraron bolsas conteniendo hojas de la planta de la coca en una tumba, probablemente como ofrenda para acompañar al muerto en su viaje. A la llegada de los españoles, los incas habían desarrollado una civilización evolucionada que incluía las hojas de coca entre sus valores de intercambio. Los españoles incluso adoptaron esta costumbre y pagaban a los esclavos con hojas de coca, a cambio de oro y plata.

A finales del siglo XIX, un químico corso, Angelo Mariani, importaba hacia Europa toneladas de hojas de coca para preparar el entonces célebre *Vin Mariani*, que contenía un extracto de estas hojas. Este vino se anunciaba en los siguientes términos:

> Nueva vida, nuevo vigor. Vino tónico y estimulante que fortalece, refresca y restaura las fuerzas vitales. Por exceso de trabajo, o para la fatiga física o mental, nada iguala al *Vino Mariani* por sus efectos benéficos, inmediatos y duraderos. Esta aseveración se basa en *Apoyos escritos* de más de 7 000 eminentes médicos y por su uso continuo por más de 30 años en hospitales, instituciones públicas y religiosas, en todas partes. [2]

En esos años, el Papa otorgaba una medalla a Mariani por su invento; Sigmund Freud recomendaba la cocaína a pacientes, amigos y familiares; sir Arthur Conan Doyle, en 1890, describía a Sherlock Holmes como usuario habitual de cocaína (¡intravenosa!); y Robert Louis Stevenson escribía en sólo seis días *Doctor Jekyll y Mister Hyde*, probablemente bajo la influencia de la cocaína.

En Estados Unidos, en 1886, el doctor J.C. Pemberton fabricaba un nuevo tónico para los nervios a partir de extractos de dos plantas: las de la coca y del árbol de la cola (o kola). A partir de las hojas de la primera obtenía la coca, y de las semillas de la segunda, cafeína. La "chispa de la vida" actual no contiene cocaína aunque sí cafeína (aproximadamente el equivalente a media taza de café).

El mecanismo de acción de la cocaína implica también a las catecolaminas, en particular a la dopamina. Esta droga aumenta la eficacia sináptica de la dopamina inhibiendo su recaptura por sistemas transportadores dependientes del calcio, entre otras acciones. Un efecto similar se ha reportado respecto de la serotonina.

Se ha usado la cocaína por vía oral, gingival (encías), nasal, parenteral o por inhalación (fumada). La rapidez de aparición de los efectos y su duración varían inversamente: o sea, mientras más rápidamente aparecen, menos tiempo duran. Por vía oral se absorbe lentamente, mientras que cuando es inhalada, la cocaína llega en pocos segundos al cerebro. De acuerdo con la vía de administración varía la presentación de la cocaína: desde polvo de clorhidrato hasta pasta o cristales.

Los sujetos que se autoadministran cocaína reportan euforia, aumento de la energía mental y física, desaparición de la fatiga, mayor alertamiento, anorexia, y elevación del estado de ánimo. Estos efectos se sustituyen después por sus inversos. Cuando los efectos estimulantes han desaparecido, el sujeto reporta estar más cansado que antes y también más deprimido, particularmente después del uso prolongado. (Los aspectos relacionados con la adicción se verán en la Quinta Parte). Mencionemos aquí que la cocaína produce tolerancia rápidamente, a dosis elevadas dependencia física y gran dependencia psíquica.

Además de la toxicidad ligada al abuso de cocaína (incluyendo la necrosis del tabique nasal en inhaladores, con hemorragias graves, por la constante vasoconstricción catecolaminérgica producida por el alcaloide), se han

reportado crisis de hipertensión arterial y falla cardiaca en sujetos susceptibles, además de los síntomas relacionados con ellas.

**FIGURA XIX.2.** ***La planta de la coca y sus derivados. Los mascadores de coca utilizan cal (obtenida de quemar y triturar conchas marinas) para favorecer la extracción del alcaloide a partir de las hojas secas o tostadas. Los indios guardan esta cal en pequeños recipientes de donde la extraen con un utensilio de madera. La mezcla de hojas y cal es masticada durante el trabajo o la socialización.***

Los usos médicos de la cocaína son muy limitados: como anestésico local en oftalmología y otorrinolaringología, y como parte de "cocteles" para combatir el dolor en pacientes con cáncer terminal (el llamado *cocktail* de Brompton, usado en Inglaterra y Canadá, contiene cocaína, morfina, alcohol y azúcar).

Inicio

**[Nota 2]** [<--

* W.G. Mortimer, *History of coca—The divine plant of the Incas*, And/Or Press, San Francisco, 1974.

---

---

# XX. NOOTRÓPICOS

A ESTE GRUPO DE SUSTANCIAS se le ha atribuido la capacidad de mejorar las funciones cerebrales integrativas superiores (noéticas), como la memoria y la capacidad de aprender, percibir, pensar y concentrarse, pero para las cuales se desconoce un mecanismo de acción uniforme o específico. También se les conoce como gerontopsicofármacos (usados en pacientes de edad avanzada), agentes geriátricos, estimulantes del metabolismo cerebral, activadores cognoscitivos, estimulantes de la inteligencia, energizantes cerebrales, etcétera.

Como se puede apreciar, con estas drogas se pretende compensar la disminución de las capacidades intelectuales que acompañan el envejecimiento. Es difícil establecer el límite de normalidad de esta pérdida. Cuando el deterioro mental se considera severo, entonces se infiere insuficiencia cerebral, síndrome orgánico cerebral o demencia senil. Sólo en el caso de las demencias se ha podido establecer un sustrato anatómico afectado, como pequeñas lesiones cerebrales de origen vascular, cambios que se observan al microscopio como acúmulos de material degenerativo o ambos. La enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia senil que puede aparecer a edad relativamente temprana (de 50 a 55 años) y que se vuelve un problema médico-social en plena expansión, por el simple hecho de que cada vez hay más gente de edad avanzada, particularmente en los países desarrollados.

Se ha propuesto que los nootrópicos facilitan la adquisición de la información (aprendizaje), su consolidación y la evocación (recuperación de la información a partir de los almacenes de la memoria), pero no se han confirmado inequívocamente estos efectos. Los resultados de experimentos de laboratorio son contradictorios o no comparables, porque se han usado modelos diferentes para evaluar los efectos cognoscitivos de estas sustancias.

En animales se pueden producir trastornos del aprendizaje y la memoria si se lesionan estructuras que contienen acetilcolina (véase el capítulo V) o si se administran sustancias que interfieren con la neurotransmisión colinérgica. Parte de estos déficits pueden contrarrestarse con la administración de agentes colinérgicos. Sin embargo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer u otros tipos de demencia senil, los fármacos que facilitan la actividad de la acetilcolina no han mostrado una eficacia real. Una excepción podría ser la tacrina, fármaco que se está usando actualmente en algunos países para tratar cuadros de pérdida cognoscitiva significativa.

Entre los agentes nootrópicos encontramos los siguientes: piracetam, etiracetam, oxiracetam, pramiracetam, aniracetam, tenilcetam, milacemida, etcétera.

Debemos tener cuidado con los fármacos que se anuncian como "energizantes cerebrales" o "estimulantes de la memoria". ¿Quién no ha soñado con una pastillita que podamos tomarnos un día antes del examen y aprendernos todo lo que no aprendimos durante el año? Hasta el momento esta droga maravillosa no existe. Sería un gasto inútil.

# XXI. PSICOTOMIMÉTICOS

ESTE GRUPO DE DROGAS ha recibido varios nombres: alucinógenos (sustancias que inducen alucinaciones), psicodélicos (sustancias que se manifiestan en la mente, o que hacen "ver" a la mente), psicodislépticos (sustancias que alteran la mente), psicotomiméticos (agentes que simulan las psicosis), enteógenos (sustancias que favorecen las actitudes místicas o que incrementan la religiosidad) o sustancias consideradas dentro de la clase *phantastica*: fármacos que reemplazan la realidad con elementos de la ilusión. Es necesario aclarar que estas drogas rara vez causan verdaderas alucinaciones (definidas como percepciones en ausencia de objeto real). De ahí que también se les haya denominado ilucinógenos: agentes que inducen ilusiones (definidas como percepciones alteradas en *presencia* de objetos reales). Digamos también que tampoco inducen verdaderas psicosis, como las reconocería un psiquiatra. Para fines prácticos, en este capítulo utilizaremos estos términos indistintamente.

El uso de drogas que alteran la percepción del hombre es antiquísimo y ya hablamos antes de sus orígenes. Las razones que han llevado a ingerir sustancias no por su valor nutritivo sino por sus efectos mentales son aún especulativas. Lo mismo sucede en relación con su descubrimiento: ¿cómo se descubre una planta, hongo o cacto con efectos alucinógenos? ¿por ensayo y error? ¿observando sus efectos en animales?

La actitud de la sociedad ante estas sustancias es también curiosa: se puede adorar al sujeto que ha tenido una "visión" y llamarlo profeta, y perpetuar sus palabras en textos considerados sagrados, o se le puede estigmatizar, castigar o torturar y llamarlo poseído, demoniaco, o incluso *hippie*, para censurarlo o condenarlo.

Otro de los hechos curiosos de los alucinógenos "naturales" (los provenientes de plantas u hongos) es su distribución geográfica: la inmensa mayoría se localiza en el Nuevo Mundo (se han reportado cerca de 130), mientras que en Europa, África y Asia sólo se han identificado una veintena.

Las drogas alucinógenas producen alteraciones de la sensación, la percepción, el estado de ánimo y el nivel de consciencia que dependen en forma importante no sólo de la dosis, sino también de las condiciones en las que se utilizan. Por ejemplo, el peyote no produce los mismos efectos en un tarahumara o un huichol que ingiere los botones del cacto en el desierto, entre los suyos, después de haberse preparado psicológica y físicamente para ello, y con fines místico-religiosos, que en un citadino que lo consume en un ambiente urbano, con música de rock, luces estroboscópicas y con fines más de aventura o experiencia que místicos. La expectativa que el sujeto tiene de los efectos del alucinógeno puede ser determinante de los resultados que produce.

A pesar de que, en general, estas sustancias alteran las funciones mentales en forma importante, la manera en que cada una de ellas lo hace es diferente: no es lo mismo un viaje con hongos, que con peyote o LSD. Las diferencias, sin embargo, se sitúan dentro de lo subjetivo, y el médico sólo podrá atestiguar los cambios de la presión arterial, el diámetro pupilar, la temperatura de la piel, etc., para decir que estos efectos se parecen.

Otra característica común de los agentes psicodélicos es su bajo potencial de abuso: son sustancias que rara vez provocan dependencia y excepcionalmente desembocan en un hecho fatal (al menos físicas; las "cicatrices" psíquicas, consecuencia de un mal viaje , pueden ser graves).

Podemos clasificar a los psicotomiméticos de acuerdo con sus propiedades físico-químicas, su estructura molecular o su interacción con los neurotransmisores, en particular con la dopamina, adrenalina y noradrenalina, con la acetilcolina y la serotonina.

**AGENTES CON EFECTOS ADRENÉRGICOS**

Este grupo de drogas tiene la particularidad de poseer el grupo químico *catecol*, común a los neurotransmisores dopamina, adrenalina y noradrenalina. En este grupo encontrarnos la mescalina, proveniente del peyote, y varios derivados de la anfetamina: la dimetoximetilanfetamina (DOM o FTP), la metilendioxianfetamina (MDA) y la metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis).

> "...ellos mismos descubrieron, y usaron primero la raíz que llaman peiotl, y los que la comían y tomaban, la usaban en lugar de vino... y se juntaban en un llano después de haberlo bebido, donde bailaban y cantaban de

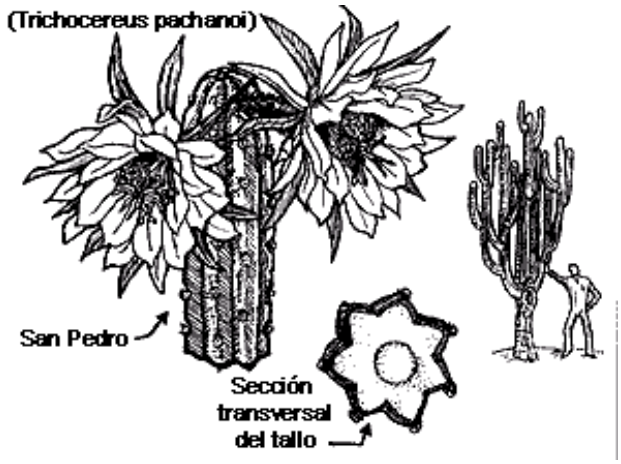
> noche y de día a su placer y esto el primer día, porque el siguiente lloraban todos mucho..." O también (libro XI, cap. VII, §I): "Hay otra yerba como tunas de la tierra, se llama peiotl, es blanca, hácase ásia la parte del norte, los que la comen o beben ven visiones espantosas o irrisibles; dura esta borrachera dos o tres días y después se quita: es común manjar de los Chichimecas, pues los mantiene y da ánimo para pelear y no tener miedo, ni sed ni hambre, y dicen que los guarda de todo peligro."

Estas son palabras de fray Bernardino de Sahagún, en su *Historia general de las cosas de la Nueva España*, refiriéndose al peyote.

Este cacto, denominado en botánica *Lophophora williamsii*, es nativo del norte de México y sur de los Estados Unidos y lo han empleado desde hace siglos, y hasta la fecha, diversos grupos de indígenas con fines religiosos. El peyote contiene cerca de 30 sustancias psicoactivas; el principal alcaloide responsable de los efectos psicodislépticos es la mescalina. Otro cacto, el *Trichocereus pachanoi*, que se encuentra en Perú, Bolivia y Ecuador, también contiene mescalina (cerca de 2%).

La dosis efectiva promedio, en el adulto, es de 300 a 600 mg. Sus efectos incluyen midriasis, aumento de la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca y la presión arterial, estimulación central y en ocasiones periférica. Los efectos alucinogénicos de la mescalina, en una versión singular, han sido descritos por Aldous Huxley en su libro *Las puertas de la percepción* (1954).

Después de su ingestión, la mescalina alcanza concentraciones máximas en el cerebro entre los 30 y 60 minutos, donde es detectable durante nueve a 10 horas. Los efectos dependen de la dosis. Cuando éstas son elevadas pueden producir depresión cardiaca, dolor de cabeza, disminución del ritmo respiratorio, contracciones intestinales y uterinas, incoordinación muscular e hipertensión arterial. De acuerdo con estudios en animales, se ha calculado que la mescalina es de 1 000 a 3 000 veces menos potente que el LSD y unas 30 veces menos potente que la psilocibina (el alcaloide más activo de los hongos alucinógenos).



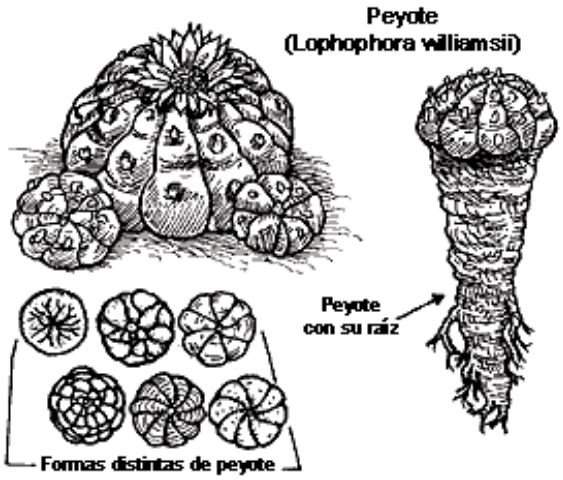



**FIGURA XXI.I.** ***Cactos psicoactivos: peyote y*** **T. Pachanoi.**

La administración repetida de mescalina conlleva el desarrollo de cierta tolerancia en cuanto a sus efectos, la cual —es interesante mencionar— es cruzada hasta cierto punto con la del LSD. Es decir, un sujeto tolerante a la mescalina también lo es para el LSD. Este hecho debe considerarse cuando se investiga el mecanismo de acción de ambas sustancias, pues se ha propuesto que la mescalina actúa más a través de mecanismos dopaminérgicos y noradrenérgicos que serotoninérgicos, mientras que en el caso del LSD ocurre lo contrario (es decir; más efectos serotoninérgicos). En realidad, todos los alucinógenos afectan de diversas maneras tanto a uno como a otro sistema de neurotransmisores; y por supuesto, a otros más.

El hecho de que estas sustancias afecten de manera notable el pensamiento y las emociones, además de la activación generalizada de los sistemas de alerta y la atención, indica sus acciones a nivel de la corteza cerebral, el sistema límbico y la formación reticular del tallo cerebral (véase la Primera Parte).

El efecto "indeseable" más frecuente, a dosis no tóxicas, es el llamado "mal viaje". El sujeto puede sufrir crisis de angustia, paranoia y pánico, las cuales pueden disminuirse con la administración de tranquilizantes.

Los otros alucinógenos mencionados al principio de este capítulo son sintéticos: por sus siglas, el DOM, el MDA, el MDMA y la PCP (fenciclidina). (Esta última sustancia se revisará en el capítulo XIII de la Quinta Parte.)

La DOM (dimetoximetilanfetamina), también llamada en los Estados Unidos STP (serenidad, tranquilidad, paz), desarrolló la reputación de producir experiencias particularmente duraderas (cerca de 12 horas), pero al parecer esto se debía a la administración de dosis particularmente elevadas (recordaremos en este contexto, en forma repetida, que es muy difícil controlar con exactitud las dosis de fármaco en preparaciones que se adquieren ilegalmente en la calle. Frecuentemente la dosis es diferente, el producto contiene contaminantes o se trata claramente de otra sustancia). Se han comparado los efectos de la DOM con los de la combinación de la anfetamina y el LSD.

La dosis efectiva promedio es de 3 mg, y se han detectado preparaciones adquiridas en la calle conteniendo 10 mg, dosis claramente tóxica y asociada a reacciones de pánico.

La MDA (metilendioxianfetamina) muestra efectos parecidos a los de la anfetamina y a los de la mescalina. Produce anorexia, aumento del nivel de vigilia, sensación de bienestar físico e intensificación de las aferencias sensoriales. Una dosis de 150 mg empieza a actuar entre los 30 y 60 minutos de la ingestión, alcanza un máximo a los 90 minutos y tiene una duración promedio de ocho horas. Dosis de 500 mg pueden resultar fatales.

La MDMA es una modificación química de la MDA, pero difiere en sus acciones de varias maneras: ratas entrenadas para discriminar los efectos de la DOM (los animales estaban entrenados para reconocerlos, o su ausencia cuando se les inyectaba solución salina) mostraban cierta "generalización" con la MDA (es decir, confundían la DOM con la MDA) pero no con la MDMA; además, la tolerancia cruzada entre MDA y MDMA no se presenta.

Esta droga produce euforia, aumento de la sensibilidad al tacto y disminución en la inhibición, además de facilitar la sensación de cercanía con otras personas. Por estas características se le llamó *Éxtasis* (también XTC, o Adán) y se volvió popular entre algunos psicoterapeutas, que argumentan que esta desinhibición y aumento de la empatía inducida por la droga facilita el tratamiento psicoanalítico.

La dosis promedio es de 50 mg y dosis más elevadas pueden ser tóxicas.

Existe controversia sobre la toxicidad crónica de la MDMA: algunos estudios muestran su utilidad en el campo de la psiquiatría, particularmente cuando se controla en forma estricta la posología (dosis, frecuencia de administración), mientras que estudios en animales han indicado dos resultados preocupantes: primero, los monos son capaces de autoadministrarse MDMA, en la misma forma que lo hacen con la heroína, anfetamina o cocaína (mas no drogas alucinógenas), y segundo, el análisis histológico del cerebro de ratas y monos que han recibido MDMA en forma crónica ha mostrado lesiones irreversibles en las neuronas serotoninérgicas del rafé, lo cual significa que lo mismo podría ocurrir en el hombre.

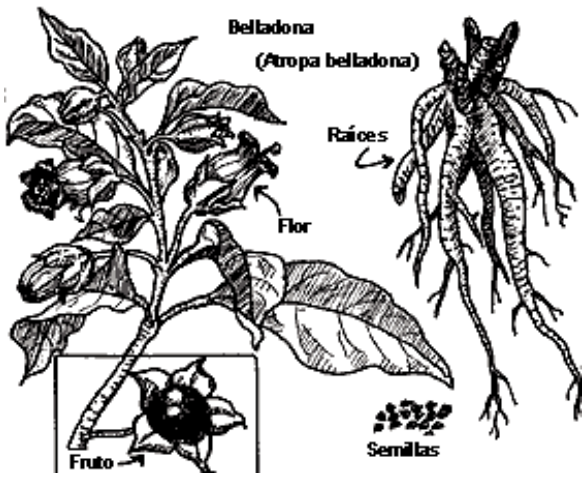
Mientras esta controversia se resuelve, se considera que esta sustancia no tiene usos médicos y se clasifica como ilegal.

**AGENTES CON EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS**

En este grupo se encuentran algunas de las plantas con mayor tradición e historia escrita, célebres por su papel en la leyenda y la literatura de varias culturas europeas, hindúes y americanas. Pertenecen a la misma familia que la papa, las *Solanáceas*. Tres de ellas se han empleado básicamente en Europa e India: la Atropa *belladona*, la *Mandragora offlcinarum* y el *Hyoscyamus niger* (beleño). La cuarta, de la especie *Datura*, se distribuye mundialmente (nuestro famoso toloache).

La belladona es célebre por las historias de envenenamientos, brujería y ceremonias secretas asociadas a su uso. En *Las mil una noches* se describe una muerte con veneno (probablemente atropina); hay historias medievales que sugieren su consumo en misas negras, incluyendo las narraciones de brujas que vuelan en escobas; la mandrágora se describe en la Biblia y el beleño es mencionado por Plinio, en el año 60 d. C. Diferentes especies de Datura también se han conocido desde hace siglos: entre los chinos se le ha asociado a Buda; entre los antiguos griegos se le utilizaba en ceremonias adivinatorias y quizá ritos dionisiacos; entre los hindúes se usaba en ritos ligados a Shiva; y en Mesoamérica, Francisco Hernández, protomédico real de Felipe II, la describe en su famosa *Farmacopea* (¿y quién no ha escuchado alguna historia de hechicería realizada mediante la administración de toloache?)

Estas plantas contienen alcaloides con efectos anticolinérgicos (bloquean el receptor de la acetilcolina) marcados: la atropina (d,l,-hiosciamina), la escopolamina (1-hioscina) y la 1-hiosciamina.



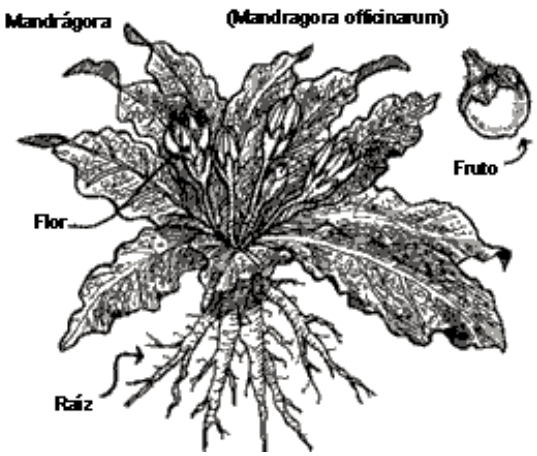
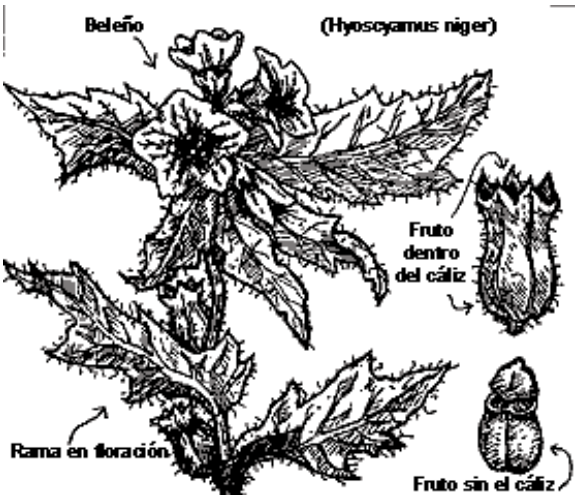



**FIGURA XXI.2A.** ***La belladona y la mandrágora.***

Dada la amplia distribución central y periférica de este receptor (véase el capítulo V), los efectos de estos alcaloides ocurren a muy diversos niveles: sequedad de la boca, taquicardia, aumento de la temperatura corporal, disminución del peristaltismo gastrointestinal (p. ejem., constipación), dilatación pupilar, confusión mental, obnubilación de la consciencia, pérdida de la memoria reciente, y somnolencia, delirio y coma a dosis elevadas. A diferencia de otros alucinógenos, los anticolinérgicos no incrementan la percepción sensorial.



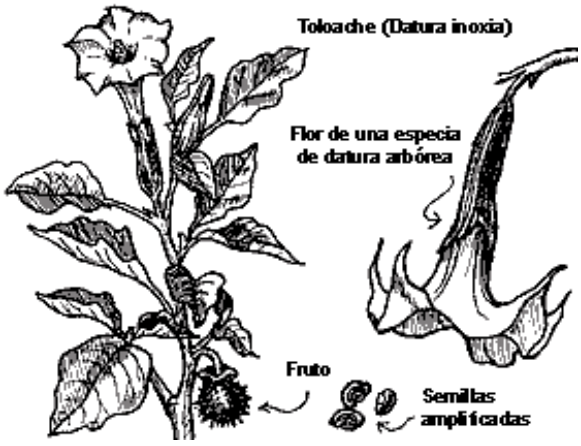



**FIGURA XXI.2B.** ***El beleño y el toloache*****.**

Como vimos en el capítulo XIV (Antiparkinsonianos), los anticolinérgicos sintéticos, como el trihexifenidil y la benzotropina, pueden producir alucinaciones.

Por razones más históricas que farmacológicas, mencionemos en este capitulo un hongo, la *Amanita mascaria*. Decimos históricas porque se pensaba que los efectos tóxicos de este hongo se debían a sus interacciones con el receptor muscarínico de la acetilcolina (de ahí su nombre); sin embargo, se ha visto que no hay tal, y que sus efectos alucinógenos se deben más bien a sustancias que interactúan con el receptor del GABA, en este caso el *muscimol*, y del glutamato, mediante el *ácido iboténico*.

La amanita es uno de los hongos tóxicos más conocidos y fácil de reconocer: es el famoso hongo con sombrero rojo y puntos blancos de los cuentos. Se le ha asociado al *Soma*, la droga sagrada de la inmortalidad, mencionada en el *Rig Veda* (1500 a. C.), a la ambrosía de los dioses del Olimpo, a los misterios de Eleusis, también en la antigua Grecia, e incluso a los orígenes del cristianismo en Roma. Se sabe que lo usaban las tribus nómadas de Siberia, los chamanes, en particular en ritos comunales de indulgencia. Éstos conocían algo del metabolismo de los alcaloides responsables de los efectos alucinógenos del hongo y sabían que se excretaban en la orina, de manera que si ésta se bebía, se podían prolongar los efectos o compartirlos con un aprendiz. En las heladas regiones de Siberia, donde el hongo escasea, su precio era alto (en ocasiones, un solo hongo costaba un venado completo).

La intoxicación por muscarina provoca náusea, vómito, cefalea (dolor de cabeza), alteraciones visuales, arritmias cardiacas y estado de choque.

**FIGURA XXI.3.** ***Hongos psicoactivos*****: A. muscaria,** ***cornezuelo de centeno*** **(ergot)** ***y*** **Psilocybe.**

**AGENTES CON EFECTOS SEROTONINÉRGICOS**

A estas sustancias también se les ha llamado indólicas, por contener, como la serotonina, la estructura química núcleo indol. La psilocina y la psilocibina, alcaloides contenidos en los hongos alucinógenos, así como el LSD (dietilamida del ácido lisérgico) son sustancias indólicas. También la DMT (dimetiltriptamina), que se encuentra en un árbol de las Antillas y en algunos lugares de América del Sur, donde se le conoce como *Cohoba,* es una molécula indólica, lo mismo que la harmina, una liana que crece en la selva amazónica, conocida como *yagé, ayahuasca o caapii* en ésas regiones. Su nombre botánico es *Banisteria caapi*, y se le combina en ocasiones con hojas que contienen DMT. La mezcla produce efectos más intensos. En África existe también un alucinógeno indólico, la ibogaína, proveniente de *Tabernanthe iboga,* planta utilizada en ritos de iniciación.

En la sierra mazateca, *Psilocybe mexicana,* el *teonanácatl* ("carne de los dioses") de los antiguos mexicanos, se utiliza desde hace siglos en ceremonias místico-religiosas. Su empleo fue reprimido por la Iglesia de los conquistadores y no fue sino hasta 1955 que se conoció la existencia de estos hongos. Gordon Wasson los identificó y Albert Hofmann, en 1958, aisló de ellos la *psilocibina,* su principio activo.

Existen otras variedades de *Psilocybe* con distribución casi mundial. Una de ellas, *Psilocybe cubensis*, incluso se cultiva fácilmente.

Una vez que se ingiere, la psilocibina se convierte en psilocina en el estómago. Ambos alcaloides disminuyen la recaptación de serotonina en el cerebro y la periferia. El inicio de sus efectos se aprecia entre los 25 y 40 minutos después de la ingestión y duran hasta ocho horas. Como con los otros alucinógenos, el sujeto tiene las pupilas dilatadas y aumento de la temperatura corporal, frecuencia cardiaca y presión arterial.

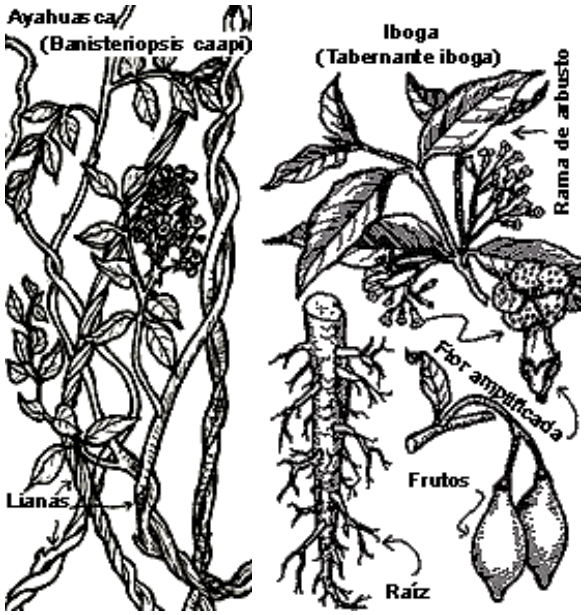


**FIGURA XXI.4.** ***Algunas plantas que contienen índoles psicoactivos: ayahuasca,*** **T. Iboga** ***y*** **R. Corymbosa.**

Su expresión facial puede indicar una percepción alterada. Los efectos subjetivos dependen del sujeto, su historia personal, sus expectativas, y el medio que lo rodea en ese momento. Como para todos los alucinógenos, intentar la descripción de un "viaje" de hongos resultaría totalmente personal.

El LSD es el más famoso de los alucinógenos. Es una sustancia semisintética, proveniente de la modificación química de un núcleo indólico del hongo del centeno *Claviceps purpurea* (el llamado cornezuelo, o *ergot*, en inglés). Este hongo contiene varios derivados activos que actúan en el sistema nervioso y en los vasos sanguíneos. Las propiedades del cornezuelo de centeno eran conocidas desde la remota antigüedad. En una tableta asiria de alrededor del año 600 a. C. se advierte sobre el peligro del uso de centeno contaminado con "pústulas negras". Se refiere al "ergotismo", del cual se tiene noticia a través de crónicas de la Edad Media. Entre los años 1000 y 1600 se tienen pruebas de al menos 20 brotes de este padecimiento, probablemente ocurridos por accidente o en periodos de hambruna, en los que se hacía pan con centeno contaminado con el hongo. Se han reportado dos variedades de ergotismo, de acuerdo con la dosis: en casos leves hay escozor en los dedos, sensación de quemadura por debajo de la piel de las extremidades, temblor y convulsiones. El sujeto también puede experimentar alucinaciones visuales o auditivas, excitación, delirio y crisis psicóticas. Dosis más elevadas producen gangrena de las extremidades por la intensa vasoconstricción (contracción de los vasos sanguíneos) producida por los alcaloides del *ergot*: los miembros se ponen secos, después azules o negros. En estos casos graves puede ocurrir la muerte, aunque se haya amputado el miembro gangrenado. En la Edad Media también se conocía el ergotismo como el Fuego de San Antonio, pues los monjes de esta orden se especializaron en aplicar este tratamiento en hospitales a su cargo.

En la actualidad la industria farmacéutica utiliza el cornezuelo de centeno, por sus efectos vasculares, para producir medicamentos útiles en el tratamiento de la migraña y controlar hemorragias después del parto. Los derivados del ergot son potentes fármacos que también afectan el útero y deben utilizarse con precaución.

El descubrimiento de las propiedades psicoactivas del LSD fue accidental. Hacia 1938, el doctor Albert Hofmann, trabajando en los laboratorios Sandoz, en Suiza, sintetizó el LSD (*lisergsaure-diethylamid*, en alemán), dietilamida del ácido lisérgico, a partir de derivados del *ergot*. Cinco años después, en 1943, por alguna razón volvió a manipular el frasco que contenía el LSD fabricado años antes, aparentemente sin mucho cuidado. El hecho es que, a media tarde, Hofmann se vio obligado a suspender su trabajo por las extrañas sensaciones que estaba percibiendo. Estas son sus palabras:

> El viernes pasado, 16 de abirl de 1943, me vi obligado a suspender mi trabajo en el laboratorio a la mitad de la tarde, e irme a casa, pues me vi sorprendido por una peculiar inquietud asociada con una sensación de mareo leve. Al llegar a casa me recosté y me vi sumergido en una especie de ebriedad, no desagradable, y que se caracterizaba por una extrema actividad de imaginación. Mientras permanecía en esta condición de aturdimiento con los ojos cerrados (percibía la luz del día como desagradablemente brillante) apareció ante mí una corriente initerrumpida de imágenes fantásticas de extraordinaria plasticidad y vividez, acompañadas de un juego de intensos colores, como kaleidoscopio. Este estado fue desapareciendo gradualmente al cabo de dos horas.

Al estar seguro de que estos efectos se debían a la sustancia que había estado manipulando, Hofmann repitió la experiencia ingiriendo 0.25 mg de LSD el lunes siguiente. La experiencia se repitió, esta vez con efectos más intensos y duraderos (¡Hofmann había tomado una dosis 5 a 8 veces mayor de la necesaria!) De hecho, fue la extraordinaria potencia de la droga lo que más llamó la atención de los investigadores.

Entre 1953 y 1966, Sandoz distribuyó LSD mundialmente con fines de investigación, pues sus efectos despertaron el interés de psicobiólogos, psicólogos y psiquiatras, quienes pensaban que el estado producido por este alucinógeno podía constituir un modelo de psicosis en animales que pudiera orientar sobre el origen de los trastornos mentales del ser humano.

En los años 60, la popularidad del LSD aumentó y el producto empezó a aparecer en el mercado negro. Su uso se asoció al pensamiento oriental y varios grupos religiosos surgieron en los Estados Unidos, siguiendo el ejemplo

de dos ex profesores de la Universidad de Harvard (Timothy Leary y Richard Alpert), que después de haber experimentado con el LSD, elaboraron un manual llamado *La experiencia psicodélica*, basado en el libro tibetano de los muertos, invitando a los lectores a seguirlos en esta experiencia.

En psicoterapia se ha utilizado el LSD en pacientes con dificultades particulares para comunicarse con el psiquiatra, en alcohólicos y en sujetos con cáncer terminal (además de sus efectos psicodélicos, el LSD es un potente analgésico).

El LSD es una molécula insabora, incolora e inodora extremadamente potente pero excepcionalmente letal. En roedores se pueden apreciar sus efectos a dosis de 0.04 mg/kg, mientras que la dosis letal 50 (como se vio en la Segunda Parte, capítulo VI, es la dosis que mata al 50% de la población que la recibe) es 400 veces mayor. De hecho, no se ha confirmado la muerte por sobredósis de LSD en el ser humano. La absorción gastrointestinal es buena, y la droga se distribuye ampliamente en el organismo. Cerca de 1% de la dosis alcanza el cerebro. La vida media es de aproximadamente tres horas, pero sus efectos se perciben hasta por 10 a 12 horas. La administración repetida de LSD produce tolerancia rápidamente. No se ha demostrado la adicción al LSD.

Esta droga interactúa con los receptores de la serotonina, pero también puede afectar mecanismos dopaminérgicos y noradrenérgicos a varios niveles del sistema nervioso. El mecanismo de acción específico aún no se conoce.

Se han tejido muchas leyendas alrededor de los efectos del LSD, de los alucinógenos en general, y de su relación entre la percepción, la creatividad y la introspección incrementadas, pero las pruebas realizadas en voluntarios no han arrojado pruebas contundentes de ello. Es cierto que una buena parte de los sujetos reportan *sentir* más, ser más creativos y comprender mejor las cosas cuando se encuentran bajo la influencia de la droga, pero es difícil probarlo. Es innegable, sin embargo, que un viaje constituye una intensa experiencia interior que puede ser aprovechada por el sujeto dentro de un contexto social adecuado.

Como para todos los psicotomiméticos, el LSD puede producir reacciones adversas: un "mal viaje" puede vivirse como una terrible e interminable pesadilla, acompañada de paranoia, angustia y hasta pánico.

También se han reportado efectos de *flashback*, esto es, experimentar nuevamente la sensación de los efectos del LSD horas y hasta meses después de haberlo consumido. Estas irrupciones repentinas pueden producirse como efecto del estrés o de otros medicamentos. En todos los casos, estos episodios desaparecen espontáneamente.

Se ha hablado también de que el LSD daña los cromosomas y produce alteraciones genéricas pero, de nuevo, estos resultados no se han confirmado en forma convincente. De cualquier manera, el hecho es que las preparaciones de LSD (y el resto de los alucinógenos sintéticos o semisintéticos) que se encuentran en el mercado negro contienen en ocasiones otras sustancias: desde contaminantes (solventes utilizados para la extracción) hasta otras drogas psicoactivas, como anfetaminas. En estos casos, el sujeto ingiere un coctel cuyos efectos pueden ser más peligrosos que los de sus ingredientes tomados separadamente.

El *oIoliuqui* o semillas de la virgen, *Rivea corymbosa* (véase la figura XX.4), contiene otro derivado del ácido lisérgico, la amida, con cerca del 10% de la potencia de la dietilamida. Estas semillas se han consumido con fines rituales en México y Centroamérica desde antes de la llegada de los españoles. Su ingestión frecuentemente produce irritación gastrointestinal, náusea y vómito.

En la actualidad no existe un uso médico benéfico demostrado de los alucinógenos. Su empleo sigue siendo básicamente recreativo y siempre conlleva riesgos. Manuales escritos por sujetos que han experimentado en repetidas ocasiones sustancias alucinógenas ofrecen algunas recomendaciones a usuarios potenciales que pueden resultar útiles. He aquí algunas de ellas:

Si va a consumir alucinógenos trate de conocer su procedencia. No todo lo que le ofrecen es lo que dicen que es; tampoco se los inyecte: además del peligro de contraer una infección (como la hepatitis o el SIDA), los efectos tóxicos pueden ser severos.

No ingiera cualquier tipo de hongo creyendo que es alucinógeno. Algunos de ellos son tóxicos.

No consuma alucinógenos si no se encuentra bien de salud (física y mental).

Si toma alucinógenos, hágalo en un ambiente agradable, con una persona que pueda ayudarlo, y sin prisas ni presiones.

No consuma psicodélicos con el estómago lleno; el malestar gastrointestinal puede conducir al vómito.

No trate de manejar una máquina potencialmente peligrosa (p. ejem., un taladro, una sierra) o conducir un vehículo bajo los efectos de un alucinógeno.

No mezcle sustancias.

En caso de un "mal viaje", trate de relajarse y esperar que el efecto pase —lo cual siempre ocurre— y sólo en casos extremos, adminístrese un tranquilizante.

# QUINTA PARTE USO Y ABUSO DE DROGAS

TODO EL MUNDO CONOCE A ALGUIEN QUE ABUSA DE LAS DROGAS. Desde el vecino que se bebe una botella de alcohol con los amigos todos los domingos viendo el fútbol, o el tío que fuma como chimenea, o el compañero de oficina que toma café todo el tiempo, o la amiga que sin su píldora para dormir no puede conciliar el sueño. Indirectamente, la televisión se encarga de recordarnos continuamente las formas de obtener placer consumiendo todo tipo de productos ajenos a nuestro cuerpo (en los Estados Unidos se ha calculado que a los 18 años, un joven ha "consumido" no menos de 180 000 comerciales de televisión).

Las razones o los porqués del *uso médico* de fármacos por el hombre puede parecer sencillo: la prevención o el tratamiento de enfermedades. El porqué del uso no médico (*abuso*) de fármacos es más difícil de definir, aunque se pueden identificar algunos factores que lo facilitan: la búsqueda de placer, el alivio de la tensión o el estrés, para escapar de una realidad agobiante, por presión social, etcétera.

Es un problema social grave que no distingue países, grados de desarrollo económico, clases sociales o religiones. El alcoholismo, en particular, es responsable no sólo de la muerte de cientos de miles de personas cada año, sino también de la miseria a la que condena a la familia del alcohólico, pasando por la desnutrición y las malformaciones congénitas de su descendencia.

El término *abuso de drogas* puede enmarcarse dentro de lo que se ha llamado *adicción*.

Es útil comenzar esta Quinta Parte explicando el sentido que queremos darle al término *abuso de fármacos*. Nos referiremos al empleo voluntario o involuntario de sustancias que:

· No han sido prescritas por un médico,

· Que prescritas por un médico se consumen a dosis o con una frecuencia mayores a las indicadas,o

· A la combinación de drogas con alcohol, o

· A la autoadministración de fármacos, o

· A la suspensión de un tratamiento antes de que el médico lo haya indicado, o

· A recetar sin ser médico.

Estos patrones de abuso de drogas pueden aplicarse a fármacos "legales" (aprobados por las autoridades médicas y gubernamentales), a drogas ilícitas, así como a drogas "suaves", como el café, el tabaco, el alcohol, el chocolate, el té, la mariguana e incluso la aspirina, o a drogas menos comunes, consideradas "duras", como los opiáceos, la cocaína, los estimulantes del tipo de las anfetaminas, los sedantes e hipnóticos (p. ejem., benzodiazepinas, barbitúricos), los alucinógenos y los solventes e inhalantes.

Hemos hablado un poco de la historia del uso de los fármacos, de sus fuentes y de algunas maneras de descubrirlos. La historia de su abuso posiblemente sea la misma. Por el contrario, el origen de la prohibición del uso de drogas es menos oscuro. El código de Hammurabi, el conjunto de reglas éticas y de gobierno más antiguo que se conoce, originado en Mesopotamia (2240 a. C.), menciona el problema del consumo exagerado de alcohol. Y dentro de la cultura bíblica ¿cómo olvidar la manzana de Adán y Eva? quizá la prohibición del uso del fruto sea una referencia arquetípica de la reglamentación sobre el abuso de sustancias (y por supuesto, del pecado).

Lo que resulta claro es que el término *abuso de drogas* tiene una connotación de desaprobación social, independientemente de la droga de que se trate o de la forma de consumo.

En este punto conviene definir otros términos relacionados con el abuso de drogas: nos referimos a la *dependencia física*, la *tolerancia*, y el *síndrome de abstinencia* (o supresión). Bajo el término adicción se han agrupado frecuentemente estas expresiones, pero también por la apreciación subjetiva de la sociedad de este estado. Sin embargo, puede existir dependencia a las drogas sin ser adicto (en el sentido peyorativo del término):

muchos tratamientos neurológicos o psiquiátricos requieren de la administración continua de drogas a las que el sujeto se hace dependiente, porque sin ellas las alteraciones reaparecerían.

Se ha definido la dependencia a las drogas como el síndrome (conjunto de signos y síntomas) en el que el uso de una droga adquiere mayor importancia que otros actos que el sujeto valoraba más anteriormente. La dependencia a una droga no siempre es grave: si la sustancia usada es poco tóxica y relativamente barata (como el café), entonces la dependencia no es tan grave. En el extremo opuesto se encuentran aquellas sustancias que inducen al sujeto a su búsqueda desesperada a cualquier costo (incluso la violencia), con tal de conseguirla.

Frecuentemente —aunque no siempre— la dependencia se acompaña de *tolerancia*, la cual definimos, en la Segunda Parte de este libro, como la disminución del efecto a una droga después de la administración repetida de la misma, o a la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto, también como consecuencia de la administración continua del fármaco.

La *dependencia física* se refiere a un estado fisiológico alterado producido por la exposición repetida a una droga, que provoca la necesidad de continuar su administración, con el fin de prevenir la aparición de los signos del síndrome de *abstinencia*, los cuales dependen de cada droga en particular.

Este estado conlleva el desarrollo de cambios biológicos en los que la droga se integra de alguna manera al funcionamiento normal del cerebro. Por ello se habla también de un estado de *neuroadaptación*, refiriéndose a la dependencia física a las drogas.

La dependencia a las drogas puede definirse por la presencia de tres o más de los siguientes criterios de acuerdo con la Asociación Psiquiátrica Estadounidense:

I) Tomar la sustancia más frecuentemente o en cantidades mayores a las indicadas,

2) Haber fracasado en el intento de reducir o terminar con el uso de la sustancia,

3) El empleo considerable de tiempo para conseguir la droga, o para su uso o para recuperarse de sus efectos,

4) La intoxicación frecuente con la droga o la presencia de signos de abstinencia,

5) Descuido o abandono de las actividades sociales o laborales a causa del uso del fármaco,

6) Uso continuado a pesar de que existan signos físicos o psíquicos adversos o de daño,

7) Tolerancia marcada, y

8) El uso frecuente de la droga para aliviar los síntomas de abstinencia.

Podemos decir que cuando se reúnen todos estos requisitos se puede hablar de *adicción*.

¿Cuáles son los factores que hacen que una persona abuse de una droga? Sin duda se trata de una mezcla compleja de factores genéticos, individuales y sociales que se combinan en forma diferente para producir las distintas fases del proceso de dependencia farmacológica. Es decir, los factores que hacen que una persona pruebe por primera vez una droga no son los mismos que los que la inducirán a continuar consumiéndola o a cambiar a otras drogas más fuertes.

Se han identificado factores físicos que favorecen la autoadministración de drogas: en el laboratorio se ha visto que varias especies animales (ratas, perros, monos) son capaces de autoadministrarse narcóticos, barbitúricos, alcohol, gases anestésicos, solventes, estimulantes, nicotina y cafeína. En estos experimentos se implantan catéteres (pequeños tubos) para la inyección de la sustancia en forma crónica, es decir, por varios días o semanas. El animal puede moverse libremente y tener acceso a un pedal que controla la administración de la droga a través de estos catéteres. Cada vez que el animal aprieta el pedal u oprime un botón, recibe una dosis del fármaco (véase la figura VI). Se puede controlar la dosis, de manera que si ésta se reduce, el animal tiene que apretar más veces el pedal para obtener la misrna cantidad de droga. De esta forma se puede investigar lo que los psicólogos llaman "propiedades reforzadoras" de un estímulo (en este caso, la droga). La nicotina es un reforzador débil, mientras que la morfina o la cocaína son reforzadores fuertes (una rata puede ser capaz de apretar un pedal hasta 4 000

veces en una sesión para obtener una sola dosis de cocaína). Hay otras drogas que jamás producen reforzamiento: en la mayoría de las cepas de ratas, el alcohol es una de ellas. Sin embargo, se han podido "fabricar" en el laboratorio cepas de ratas alcohólicas, es decir, animales que prefieren el alcohol al agua. Estos animales son útiles para investigar las bases biológicas de la adicción.

Esto significa que el desarrollo de la dependencia no conlleva forzosamente que el individuo tenga problemas psicológicos y sea razón para que se vuelva adicto. Se han identificado factores genéticos que hacen a ciertas personas más susceptibles a desarrollar dependencias específicas a ciertas drogas y no a otras, incluso a drogas consideradas "suaves" como el cigarro o el café.

Los mecanismos cerebrales que participan en la dependencia física a drogas empiezan a conocerse. Así, se han identificado áreas en el cerebro cuya estimulación eléctrica induce sensaciones placenteras (esto se ha visto en pacientes epilépticos a los que se les implantan electrodos intracerebrales para identificar la zona anormal). También en animales se puede obtener autoestimulación cuando los electrodos se encuentran en dichas regiones. Una de ellas es la llamada área tegmental ventral, estructura que se sabe contiene dopamina, y que envía proyecciones a estructuras estriatales, como el núcleo accumbens, así como al sistema límbico y a la corteza frontal (véase el capítulo II de la Primera Parte).

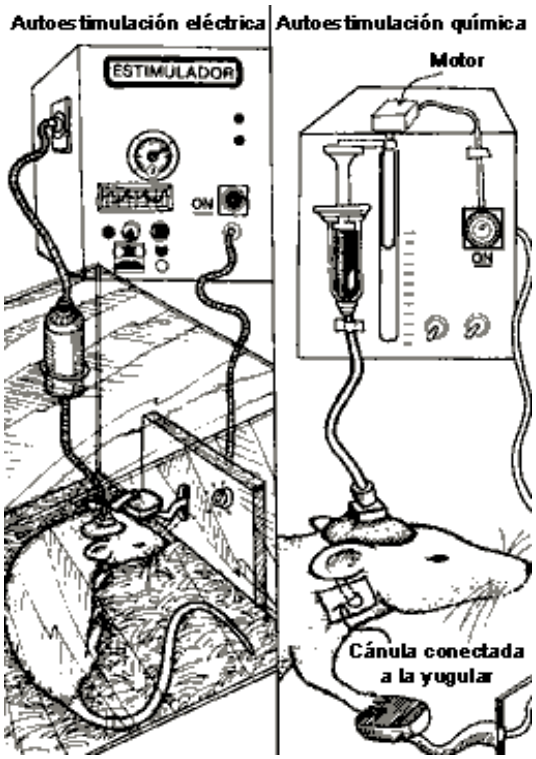



**FIGURA I.** ***Experimento de autoestimulación. Dispositivo utilizado para la estimulación eléctrica o química del cerebro. Ésta puede ser controlada por el investigador, o como se ve aquí, por el mismo animal. La rata busca la "autoestimulación" cuando ésta le produce efectos placenteros o le evita el dolor. Apretando el pedal, el animal activa el estimulador eléctrico o el motor que controla la jeringa que contiene la droga.***

En relación con la tolerancia, ésta se puede presentar por dos mecanismos principales: porque los niveles de la droga se reducen a medida que la administración se prolonga, a pesar de que la dosis es la misma, y que en muchos casos indica un mayor metabolismo del fármaco. Al metabolizarse más (o más rápido), los niveles eficaces en la sangre son menores o duran menos tiempo. El otro tipo de tolerancia entraña el "acostumbramiento" del tejido nervioso a la droga. Por otra parte, la tolerancia puede no aparecer para todas las acciones de una droga; por ejemplo, la administración repetida de opiáceos produce una rápida tolerancia al efecto analgésico y sedante, mientras que el efecto sobre las pupilas (miosis) jamás desaparece.

Finalmente, existe el fenómeno de la *tolerancia cruzada*, referido al hecho de que el acostumbramiento a una droga puede conducir al acostumbramiento a una droga diferente, aunque con los mismos efectos o perteneciente a la misma familia química. Por ejemplo, el sujeto que sea tolerante al diazepam, también lo será para todas las otras benzodiazepinas.

La *dependencia física* se asocia siempre a la aparición del *síndrome de abstinencia*, cuando se suspende bruscamente la administración de la droga, en sujetos que la han consumido por un tiempo. Los síntomas del síndrome frecuentemente ocurren como el efecto contrario al producido por la droga que ha inducido la dependencia, siendo estos particularmente intensos. Por ejemplo, el síndrome de abstinencia a los barbitúricos, que son depresores del SNC, puede manifestarse con convulsiones o irritabilidad exagerada; la abstinencia a las anfetaminas se manifiesta con depresión, fatiga, y hambre exagerada. Sin embargo, cada droga tiene su síndrome de abstinencia, y éste no siempre ocurre como un "rebote" de los efectos de la misma, sobre todo con los fármacos de efectos múltiples, o sea, moléculas que ocupan un receptor que en ciertas áreas cerebrales produce estimulación y en otras inhibición. La nicotina y la cafeína constituyen ejemplos de ello.

¿Cuánto tiempo es necesario administrar una droga para inducir dependencia física y síntomas de abstinencia (o supresión) al suspenderla? Esto requiere de varios factores, pero sobre todo depende del grado en el que la droga haya modificado la función cerebral y la continuidad de estos cambios. Otros factores que intervienen en el desarrollo de la dependencia física son: la dosis utilizada, la frecuencia de administración, la rapidez con la que el fármaco es metabolizado y también las razones por las que el sujeto consume la sustancia. Por ejemplo, en pacientes con dolor crónico, el uso prolongado de opiáceos no se acompaña de búsqueda compulsiva del fármaco, característica del síndrome dedependencia física. Otro factor es la capacidad del individuo para resistir los síntomas de la abstinencia.

En resumen, se considera que la dependencia física a una droga no conduce forzosamente a la adicción, sino que es uno de los factores incluidos en la tendencia del sujeto a volver a consumir una droga después de un cuadro de abstinencia.

Es difícil medir la magnitud de la dependencia física a una droga. En general, una forma objetiva de hacerlo es de acuerdo con la intensidad del cuadro de abstinencia producido, sea por la suspensión brusca del fármaco o mediante la administración del antagonista de la droga en cuestión (se habla en este caso de precipitación o inducción del cuadro de abstinencia).

Como para la tolerancia, también existe el fenómeno de dependencia cruzada, la cual se define como la capacidad de una droga para suprimir las manifestaciones de dependencia física producidas por otra y de mantener el estado de dependencia física. Por ejemplo, muchos agentes depresores (barbitúricos, alcohol, benzodiazepinas) muestran mayor o menor grado de dependencia cruzada.

La ocurrencia de tolerancia o de dependencia cruzada parece depender de que las drogas en cuestión actúen en el mismo receptor. La medida en la que una droga pueda aliviar los síntomas de abstinencia a otra es de importancia en el marco del tratamiento de la adicción. Por ejemplo, en casos de adicción a opioides, se aprovecha la existencia de la dependencia cruzada para administrar drogas de mayor duración de acción (o sea, de vida media más larga), las cuales producen signos de abstinencia más tardíos y menos severos. Es elejemplo de la terapia de sustitución en casos de adicción a opiáceos y a depresores centrales.

Para explicar los mecanismos de la dependencia física se ha invocado el desarrollo de una "contraadaptación" de los sistemas afectados por la droga y que los signos de abstinencia representan el "disparo" de los mismos. Por ejemplo, un sistema que estuviera inhibido largo tiempo por la presencia de una droga depresora, desarrollaría una mayor excitación para contrarrestar esta depresión, y en el momento que la droga se eliminara, el sistema se manifestaría con actividad exagerada. Pensemos en un auto que tratamos de acelerar con el pedal del freno puesto; mientras más aceleremos, mayor es el brinco que da el vehículo en el momento que soltamos el freno.

Los procesos responsables de la dependencia y la tolerancia pueden ocurrir en el receptor membranal o en los mecanismos intracelulares, por ejemplo, cambios en la actividad de los sistemas de segundos mensajeros (véase la figura VII.2). Probablemente, el cuadro de adicción signifique la participación de múltiples sistemas cerebrales y de neurotransmisión.

Otros factores que debemos volver a subrayar se refieren a la capacidad reforzadora de una droga, esto es, al

patrón de conducta que conlleva la autoadministración repetida de un fármaco. Éste puede ser consumido sea por sus efectos placenteros o porque se evitan situaciones molestas o dolorosas (reforzamiento positivo o negativo).

Y no podemos olvidar los reforzamientos sociales. Cuando el uso de una droga se festeja, o hace que el individuo sea aceptado dentro de un grupo, o se le reconozca como alguien especial, puede provocar que el sujeto repita la experiencia para obtener de nuevo esta aceptación social. O que el uso de la droga se vuelva una condición para seguir perteneciendo a un grupo o ser aceptado. En ocasiones, el sujeto no experimenta efectos placenteros cuando empieza el uso (a mucha gente no le gusta el alcohol la primera vez que lo prueba, o el primer cigarro que se fuma), sin embargo, con el tiempo y el uso continuo, el sujeto aprende el efecto placentero. Nos referimos al proceso de aprendizaje del efecto farmacológico.

El tipo de conductas asociado al proceso de adicción es amplio, e incluye diversas variedades de acuerdo con la personalidad del sujeto, así como al ritual relacionado con el consumo o a la motivación particular que lleva al individuo ya sea a continuar el fármaco o a decidir suspenderlo. Por ejemplo, algunos individuos que resuelven dejar el cigarro o el alcohol pueden experimentar una mayor tentación a retomar el "vicio" cuando ven a alguien fumar o beber delante de ellos, y otros poder tolerar sin problema esta situación.

Esto nos lleva a discutir la cuestión de la vulnerabilidad del individuo para desarrollar dependencia a una droga. ¿Por qué algunos sujetos caen en la adicción y otros no? ¿Por qué algunas personas "aguantan más" que otras?

Es difícil describir una personalidad típica de la persona adicta. Se les describe como personas impulsivas, rebeldes hacia las normas sociales, con menor tolerancia a la frustración, o con antecedentes de dificultades durante la niñez. También se considera que sujetos con problemas psiquiátricos muestran mayor tendencia a desarrollar adicciones. Sin embargo, la variedad de personalidades adictas y la multiplicidad de drogas que inducen dependencia y muestran diversos mecanismos de acción hacen difícil una simplificación del problema.

Existen diferencias individuales respecto de la sensibilidad a las drogas, unas de origen genético (recordemos el ejemplo de las ratas seleccionadas que tienen preferencia por el alcohol) y otras psicológicas, sin olvidar los factores sociales que contribuyen a que un sujeto sea más vulnerable que otro a desarrollar adicciones. Frecuentemente alguno de estos elementos predomina. En algunas personas se puede identificar una predisposición genética al alcoholismo, y en muchos casos, probablemente la mayoría, son los factores sociales los que predominan. Las presiones sociales pueden producir mayores destrozos físicos y mentales en sujetos provenientes de medios sociales desfavorecidos que en aquellos que gozan de un ambiente más próspero.

Se considera que el uso de drogas socialmente aceptadas (alcohol, tabaco) conduce o precede el uso de otras drogas. En los Estados Unidos hay reportes acerca de poblaciones en las que existe una relación entre el uso de mariguana y el consumo de heroína y cocaína: mientras más joven se haya consumido la *Cannabis*, mayor es la probabilidad de consumir las drogas más fuertes. Indudablemente, el acceso a las drogas varía según el nivel económico y el poder adquisitivo de la persona. Es raro encontrar adicción a la cocaína en estratos pobres de la sociedad, donde el alcohol y los solventes son mucho más frecuentes.

Tampoco debemos olvidar que el abuso de drogas tiene importantes consecuencias en el medio familiar y laboral del individuo, las cuales dependen de su estrato socioeconómico; así, en familias desintegradas, cuando un miembro del grupo con problemas de adicción, genera situaciones diferentes a las que ocurren en un medio más favorecido. Es un problema social que rebasa el marco de esta obra. Sólo queremos inducir al lector a reflexionar sobre la complejidad del fenómeno de la dependencia a las drogas, a considerar que es una situación que no debe tratarse a la ligera y menos aún utilizando criterios puramente morales o ideológicos para su análisis. Para abordar estos hechos es necesario primero desmistificarlos, y después enfrentarlos. La condena no es suficiente.

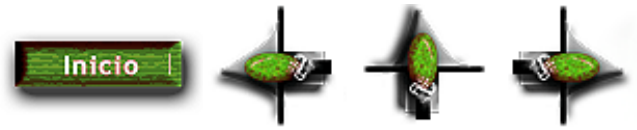
En este contexto del uso y abuso de drogas, revisemos ahora los principales agentes químicos implicados. Una vez más necesario hacer hincapié en que este aspecto de la neuropsicofarmacología está sujeto a una gran variabilidad, dada principalmente por las características socioculturales del medio en el que se producen. El abuso de drogas en México no es exactamente el mismo al que ocurre en los Estados Unidos, ni éste el mismo al que sucede en otros países. Por ejemplo, en México se toma más café y chocolate que en Inglaterra, donde el té predomina. En los países árabes el alcoholismo es más raro que en los países occidentales, como resultado de la estricta prohibición religiosa de todo tipo de bebidas embriagantes.

(Las propiedades farmacológicas principales de varios de los agentes que veremos han sido revisados en la

Tercera y Cuarta Partes.)


- XXII. ESTIMULANTES
- XXIII. DROGAS DEPRESORAS
- XXIV. TABACO
- XXV. CANNABIS (MARIGUANA)
- XXVI. NARCÓTICOS
- XXVII. SOLVENTES E INHALANTES





# XXII. ESTIMULANTES

LOS ESTIMULANTES son sustancias que aumentan el estado de vigilia, combaten el sueño, producen una sensación de energía incrementada y, a dosis elevadas, estados de excitación extrema.

Entre las sustancias estimulantes se encuentran las anfetaminas, la cocaína, la estricnina, el café, el té, el chocolate y la nicotina. Esta última combina efectos estimulantes y depresores, por lo que la consideraremos en forma separada.

Como vimos en el capítulo XXI, los estimulantes se dividen en agentes menores y mayores. Los *estimulantes menores* incluyen el café, el té y el chocolate, todos ellos parecidos en su estructura química, porque son metilxantinas. Su patrón de abuso es bastante estereotipado y por demás frecuente. Probablemente sean las drogas psicoactivas más utilizadas en el mundo, sobre todo si incluimos los refrescos o sodas, algunos analgésicos y remedios contra la gripa que contienen cafeína. ¿Cuánta gente conoce usted que no puede trabajar o estudiar, o hasta sólo platicar, si no tiene una taza de café o té enfrente?

Existen personas que toman tanto café que se les puede considerar como crónicamente intoxicadas, mientras que otras son particularmente sensibles: una sola taza de café les produce ansiedad, irritabilidad, insomnio, sudoración, taquicardia y hasta diarrea. Hay informes sobre ataques de pánico en sujetos susceptibles después de haber tomado tres o cuatro tazas de café fuerte.

El abuso de café, té o chocolate no se ha caracterizado en términos de adicción, sin embargo, existen referencias acerca de la aparición del síndrome de abstinencia después de suspender bruscamente la ingesta prolongada de grandes dosis de estas xantinas. Usualmente este síndrome se manifiesta con periodos de depresión, somnolencia, astenia y adinamia (flojera) que no son graves y desaparecen gradualmente.

No se ha establecido una relación directa entre el consumo de café y el riesgo de cáncer o defectos genéticos (malformaciones congénitas); sin embargo, sí se ha visto que el café puede disminuir la probabilidad de embarazo, aumentar el riesgo de aborto espontáneo y de bebés con peso más bajo que los de madres que no tomaron café durante el embarazo. Otra relación clara entre el consumo de café y el riesgo de enfermedades cardiacas ha sido detectada: a aquellos individuos que consumen más de cinco tazas de café diariamente tienen dos y media veces más probabilidad de sufrir insuficiencia coronaria y niveles altos de colesterol que personas que no toman café.

De los *estimulantes mayores*, la cocaína y las anfetaminas representan las sustancias de abuso más frecuente. Referidas en términos urbanos como *speed* (velocidad, en inglés), han sido tomadas, fumadas e inyectadas por sujetos adictos.

El abuso de las anfetaminas fue importante en los años 60 y 70 cuando su disponibilidad era más fácil, pues no se requería prescripción médica para adquirirlas. Después disminuyó su uso reservándose para casos de obesidad, narcolepsia (crisis de sueño) o hiperactividad. Existen todavía médicos y charlatanes que ofrecen tratamientos para la obesidad a base de anfetaminas. Se ha demostrado que estos tratamientos son cuestionables y de poco éxito, además de riesgosos.

Las anfetaminas también han sido utilizadas por atletas para mejorar su desempeño. Aunque este efecto es relativamente menor, es suficiente para hacer la diferencia en una competencia internacional cerrada. Por supuesto, el uso de cualquier sustancia en competencias deportivas está estrictamente prohibido (el llamado *doping*).

Mencionaremos aquí que existen numerosas sustancias con efectos catecolaminérgicos (véase el capítulo V) que actúan por medio de mecanismos similares a los de las anfetaminas, pero cuyos efectos son mucho menos marcados que los de éstas. En este caso se encuentran algunas gotas para la nariz que contienen efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, fenupropanolamina, propilexedrina, nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina o xilometazolina.

El abuso de las anfetaminas adquiere en ocasiones un carácter compulsivo. El adicto se inyecta grandes dosis de

la droga —usualmente metanfetamina— aumentando progresivamente la frecuencia de administración y la cantidad. Al principio, el sujeto se siente con mucha energía, entusiasta, dinámico, feliz, confiado, optimista y hasta poderoso; duerme poco y se complica en proyectos ambiciosos, tiene dilatación pupilar, boca seca y aumento de la temperatura. Después del primer día, y a medida que aumenta la dosis, los efectos tóxicos empiezan a aparecer: confusión, desorganización de la conducta y del pensamiento, repetición de actos sin sentido, irritabilidad, nerviosismo, miedo. Después de algunos días de consumo repetido puede haber crisis de psicosis paranoica con actitudes agresivas y antisociales gratuitas, sin razón aparente, e incluso alucinaciones.

Al final de estos periodos, que duran usualmente de cinco a siete días, el sujeto duerme largo tiempo, hasta varios días, y al despertarse se muestra aletargado, hambriento y bastante deprimido. Usualmente estas personas se automedican con varias drogas, de manera que buscan combatir los efectos colaterales de un fármaco con los efectos primarios de otro, complicando las consecuencias.

Estos efectos de "rebote" después del uso intensivo de anfetaminas pueden resultar fatales: se han reportado casos de muerte en sujetos que, después de haber pasado por un periodo de consumo excesivo, se quedan dormidos con un cigarro prendido. Esta persona, incapaz de despertarse, termina asfixiada o quemada.

El abuso de cocaína ha ido incrementándose de manera alarmante, particularmente en los países desarrollados y en ciertos estratos de la población de países menos desarrollados. Los usuarios de cocaína describen sus efectos euforizantes en los mismos términos que con las anfetaminas; sin embargo, la duración del efecto de la cocaína es mucho más breve: su vida media es de alrededor de 50 minutos, mientras que la de las anfetaminas es de cerca de 10 horas, y la de la metanfetamina de cinco.

El patrón de uso de la cocaína es variable: la droga se vende en forma de polvo, el clorhidrato, frecuentemente mezclado con manitol, algún azúcar (lactosa, dextrosa, sacarosa), inositol, quinina o procaína. Esto con objeto de "alargar" o "cortar" la cantidad de cocaína pura que se le vende al cliente. Su vía de administración usual es la nasal, aunque también se ha utilizado inyectada o inhalada (a ésta última forma se le llama *crack*).

El uso de la cocaína es al inicio intermitente, pero se ha estimado que del 20 al 25% de los sujetos que tienen la posibilidad de adquirir la droga se vuelven usuarios regulares y dependientes. Los efectos iniciales de la droga, aumento de la energía del sujeto y de su sociabilidad, se ven reforzados por el medio social, pero a medida que la dependencia avanza, el reforzamiento social disminuye y es sustituido por el relacionado con la droga.

Además de la administración nasal, la cocaína se consume en forma pura o como pasta, en ambos casos inhalada en pipas o en cigarrillos. Estas formas producen una adicción más intensa y de presentación más rápida (¡en ocasiones, después de una o dos exposiciones!) que cuando se aplica el alcaloide por la nariz.

Cuando se fuma cocaína pura, el llamado *crack*, llega al cerebro en 8 o 10 segundos, produciendo una sensación de calor que se describe como intensamente placentera. Este efecto dura sólo de tres a cinco minutos, seguido de una depresión que puede durar de 10 a 40 minutos.

El *crack* y otros tipos de cocaína pura pueden ocasionar la muerte en sujetos susceptibles: por hemorragia cerebral (producida por el aumento brusco de la presión arterial), por bloqueo de la conducción nerviosa del corazón, trastornos del ritmo, infarto del miocardio, por insuficiencia cardiopulmonar, coagulación intravascular, insuficiencia hepática o renal, convulsiones y depresión respiratoria.

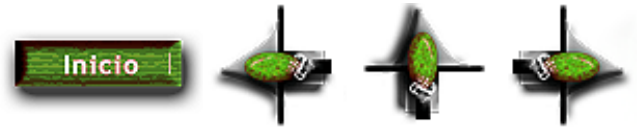
La cocaína disminuye el umbral convulsivo, siendo las convulsiones la complicación neurológica más frecuente.

Las mujeres que consumen cocaína durante el embarazo son más susceptibles a tener abortos espontáneos en el primer trimestre y ocurrir muerte fetal en el último trimestre. La ingestión de cocaína puede causar el inicio brusco de contracciones uterinas e hiperactividad fetal.

Entre los sujetos que usan frecuentemente la cocaína no es raro el reporte de alucinaciones táctiles (sensación de animalitos en la piel) y visuales (como luces de nieve), automatismos (tics), paranoia y alteración de la conducta.

La cocaína tiene un potencial de abuso importante y la dependencia psíquica se establece rápidamente: mientras más se usa, más se desea. La interrupción brusca del consumo prolongado de la droga se acompaña de depresión, angustia, intensa preocupación por conseguir el fármaco, y después por fatiga y necesidad de dormir. Al

despertar, el sujeto está hambriento pero sigue somnoliento, deprimido e incapaz de sentir placer. El estado de ánimo se recupera al cabo de algunos días, aunque la depresión puede persistir por algunas semanas. Este cuadro, aunque no se ha considerado como de abstinencia verdadera, puede conducir al sujeto a continuar el uso de la droga con tal de evitar su aparición. Los estados de dependencia psíquica y física a la cocaína, sin embargo, son indudables.



# XXIII. DROGAS DEPRESORAS

EN LA TERCERA PARTE de esta obra nos ocupamos de las sustancias con efectos sedantes e hipnóticos, y hablamos un poco de las propiedades farmacológicas del alcohol. Entre los sedantes e hipnóticos nos referimos a los barbitúricos y benzodiazepinas, y mencionamos que ambos grupos de sustancias producían tolerancia y dependencia.

El patrón de abuso de estos agentes depresores es diverso. Los barbitúricos se consumen, entre adictos, combinados con opioides, para prolongar el efecto narcótico, y en alcohólicos, para combatir un cuadro de abstinencia; algunos los combinan con anfetaminas, mezcla que produce, extrañamente, mayor elevación del estado de ánimo que la inducida por estas drogas administradas por separado. Se abusa tanto de los barbitúricos como de las benzodiazepinas para combatir el insomnio. Son los sujetos que aseguran no poder pegar un ojo si no toman su píldora antes de acostarse. Incidentalmente, muchos de ellos fueron "iniciados" por el mismo médico en el momento de una prescripción elaborada precipitadamente, sin averiguar primero si un alivio puramente sintomático no tendría consecuencias adversas a más largo plazo (como se diría técnicamente: detección temprana de la personalidad adictiva).

Los barbitúricos de acción corta o ultracorta (p. ejem., tiopental, pentobarbital) tienen mayor potencial de abuso que los de acción larga (p. ejem., fenobarbital) o que las benzodiazepinas. Las personas con este tipo de adicción buscan mantener un estado de intoxicación leve todo el tiempo, parecida a la que producen niveles moderados de alcohol. Son individuos que pueden cambiar bruscamente de estado de ánimo, y volverse irritables, agresivos y busca-pleitos. La tolerancia y la dependencia física a los barbitúricos se desarrollan con una velocidad que depende de la dosis: a mayor dosis, mayor tolerancia y dependencia y síndrome de abstinencia más grave. La tolerancia que se desarrolla a las benzodiazepinas es más de tipo farmacodinámico que metabólico. Es decir, los tejidos "ajustan" su sensibilidad a la existencia continua del fármaco y no es que éste se metabolice más rápido. Esto quiere decir que la dosis letal es similar en todos los casos, tanto en sujetos tolerantes como no tolerantes.

El síndrome de abstinencia es también notablemente similar con todos los depresores, incluido el alcohol. Consiste, en sus formas leves, en un rebote del efecto depresor, con insomnio, irritabilidad, ansiedad, aumento de la duración del sueño MOR y anormalidades electroencefalográficas de tipo irritativo. Cuando el cuadro es grave, se manifiesta con delirio y convulsiones tonicoclónicas, que se convierte en una verdadera emergencia médica. Los pacientes epilépticos que suspenden súbitamente su medicación anticonvulsiva a base de fenobarbital son particularmente susceptibles a presentar un cuadro grave de abstinencia.

El síndrome de supresión a las benzodiazepinas consiste en insomnio, inquietud, mareo, náusea, dolor abdominal, sudoración, hipersensibilidad a la luz y al sonido, dolor de cabeza y contracciones musculares involuntarias. Se han reportado también casos de crisis convulsivas.

Este síndrome puede persistir días o semanas. La manera de tratarlo es disminuir lentamente la dosis, o administrar un sustituto de acción prolongada, junto con medidas de apoyo, como vitaminas, minerales e hidratación.

Los bebés nacidos de madres dependientes también pueden manifestar un síndrome de abstinencia parecido al del adulto, aunque más leve. Éste se alivia con la administración del mismo agente que produjo la dependencia.

La *fenciclidina* (PCP) o "polvo de ángel", como se le denomina en los Estados Unidos, es un fármaco que originalmente se introdujo a la clínica como agente anestésico. Los estudios iniciales realizados en monos reportaban disociación del sujeto con el medio, falta de respuesta a estímulos dolorosos, sin deprimir la respiración o la circulación, en ausencia de relajación muscular. Cuando se probó el fármaco en seres humanos se obtuvieron los mismos efectos, pero algunos pacientes mostraron estados de excitación y conducta maníaca. A medida que la fenciclidina se ensayaba más, aparecían más datos de confusión caracterizados por sentimientos de irrealidad, despersonalización, persecución, depresión e intensa angustia. Estos episodios duraban de 12 a 96 horas después de la administración de la droga y ocurría hasta en el 15% de los sujetos que la recibían. En 1960, la PCP ya se consideraba como un anestésico excelente para monos y psicológicamente riesgoso en los seres humanos, por sus efectos alucinogénicos. Eventualmente la fenciclidina se retiró del mercado para evitar su uso

en los seres humanos, dando paso a un derivado, la ketamina, el cual tenía el mismo perfil farmacológico pero con efectos psicológicos menos duraderos. Sin embargo, éstos aún son aparentes en el 12% de los pacientes.

En 1967, la PCP hizo su aparición en las calles de San Francisco. Se detectaron cristales de la droga en hojas de orégano, perejil o alfalfa, que eran vendidos como mariguana. Poco a poco, la gente empezó a identificarlos como los "toques asesinos" (*killer joints*) y hacia 1970, la causa más frecuente de emergencias médicas relacionadas con drogas, en el famoso barrio de HaightAshbury, era la PCP.

La fenciclidina ha desarrollado una reputación de droga peligrosa por los reportes de conducta violenta y agresiva asociados a su consumo. Sin duda, es un problema controlar a sujetos que están bajo la influencia de un fármaco que los hace sentir más fuertes y por cuyos efectos las maniobras usuales de contención no resultan por que no se les puede producir dolor alguno. La PCP puede provocar estados psicóticos que recuerdan casos de esquizofrenia, y que pueden prolongarse hasta por varias semanas. Durante ellos se han presentado episodios de violencia inducidos por sensaciones de paranoia intensa. El tratamiento de la intoxicación consiste en medidas de conservación de los signos vitales y administración de ansiolíticos tipo benzodiazepina y haloperidol —mas no de tranquilizantes de la familia de las fenotiazinas—para el control de la agitación.

El mecanismo de acción de la PCP es sumamente interesante. Se han detectado en el cerebro receptores específicos de esta sustancia, lo cual ha hecho hipotetizar sobre una sustancia endógena parecida a la PCP que sería responsable de la esquizofrenia. Sin embargo, hasta la fecha no se le ha aislado. Por otra parte, la fenciclidina tiene efectos antagonistas sobre el receptor de la NMDA, un subtipo de receptor del glutamato, neurotransmisor excitador ubicuo en el SNC (véase el capítulo V).

El abuso del alcohol merece particular atención. No hablaremos aquí de su historia y de sus efectos agudos, pues ya se trataron en el capítulo XII. Nos ocuparemos pues del alcoholismo, como adicción.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al síndrome de dependencia al alcohol como:

> ... el estado psíquico y usualmente también físico, resultado del consumo de alcohol, caracterizado por respuestas conductuales y de otro tipo que siempre incluyen la compulsión para consumir alcohol en forma continua o periódica con objeto de experimentar sus efectos psíquicos y en ocasiones para evitar las molestias de su ausencia; la tolerancia puede o eso estar presente.

Otra definición aceptada del alcoholismo es la siguiente:

El alcoholismo es una alteración conductual crónica, manifestada por la ingestión repetida de bebidas alcohólicas en exceso de los usos dietéticos y sociales de la comunidad y hasta el punto de interferir con la salud del bebedor o con su vida económica o social.

En este sentido, el alcoholismo puede considerarse como una *enfermedad*.

La ingestión prolongada de grandes dosis de alcohol puede producir daño estructural en órganos como el corazón, el cerebro y el hígado, entre otros. El alcohol produce toxicidad directa en el músculo cardiaco, produciendo alteraciones del ritmo y hasta insuficiencia cardiaca congestiva. Los efectos en el hígado se aprecian claramente en varias fases que conducen a la cirrosis. Al principio, la acumulación intracelular de grasa, después una fase inflamatoria, seguida de muerte celular que provoca cicatrices. El tejido fibroso de estas cicatrices interfiere aún más con la función de las células hepáticas que quedan. La cirrosis significa, pues, los cambios inflamatorios y muerte celular producidos por el alcohol. La fase de hígado graso es reversible cuando se suspende la ingesta, pero no la de cirrosis.

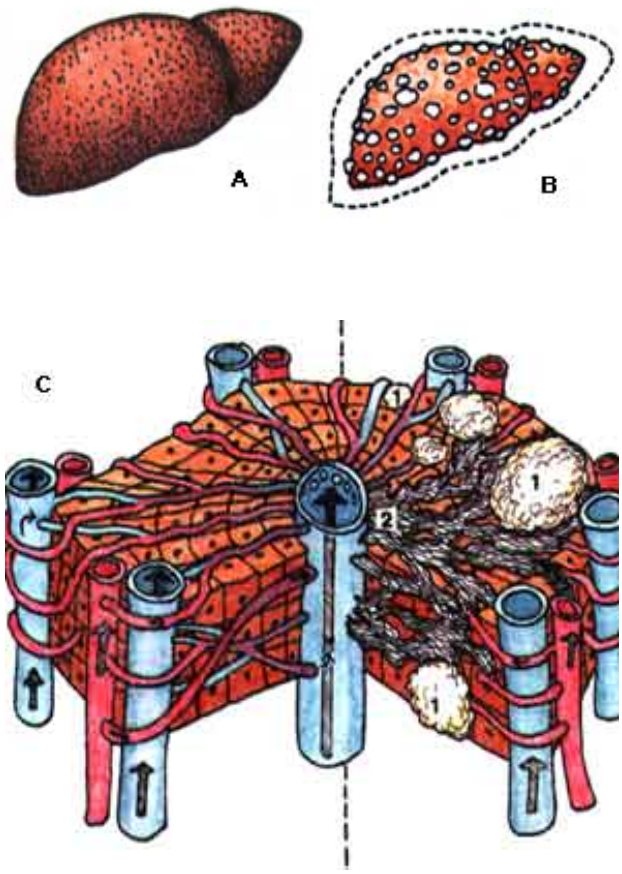



**FIGURA XIII.I.** ***La cirrosis. Es un cuadro de alteración hepática caracterizado por inflamación, formación de acúmulos de grasa (I) y tejido fibroso (2) en el seno del órgano, daño y muerte celular, y sustitución de las células del hígado por células cicatriciales que conduce a la pérdida de la función. A) hígado sano. B) hígado graso. C) lobulillo hepático sano, a la izquierda, y deteriorado a la derecha.***

Las fases avanzadas del alcoholismo se relacionan con alteraciones mentales serias y daño cerebral irreversible, menor resistencia ante las infecciones, anemia, mayor tendencia al sangrado y gastritis crónica. El alcohólico grave es más propenso al cáncer, y más aún si fuma (hasta 15 veces más).

Las mujeres que beben mucho durante el embarazo tienen mayor ocurrencia de abortos y mayor probabilidad de procrear bebés afectados del síndrome alcohólico fetal, cuadro de deficiencia mental y física característico.

Otro signo particular del alcoholismo son los periodos de amnesia, con alteración profunda de la memoria y de la conciencia que puede durar desde algunos momentos hasta varios días. El sujeto pudo haber estado interactuando con sus amigos durante toda una noche y al día siguiente, no recordar nada.

Mucho se ha hablado de los efectos del alcohol sobre la función sexual, pero ya Shakespeare, en *Macbeth*, lo había dicho: "Lujuria, señor, provoca, y no provoca; provoca el deseo, pero se lleva la obra." Es decir, mientras mayor es el nivel de alcohol en la sangre, menor es la respuesta sexual, a pesar de que se "sienta" mayor excitación.

La dependencia física al alcohol aparece como consecuencia del consumo crónico de cantidades importantes de bebidas. El síndrome de abstinencia es similar al que ocurre con otros agentes depresores, aunque con algunas diferencias. El síndrome aparece entre 12 y 72 horas posteriores a la última copa.

En casos de dependencia leve, el síndrome de supresión consiste en: alteraciones del sueño, debilidad, náusea y temblores finos que duran algunas horas. Cuando la dependencia es más severa, estos signos también aparecen, pero anunciando los más graves: un cuadro de temblor generalizado, crisis convulsivas y el llamado *delirium tremens*, síndrome que incluye alucinaciones (la gente habla de elefantes rosas) y temblores —de allí su

nombre—. Este síndrome de abstinecia es más grave que le producido por nárcoticos, pues el riesgo de muerte es mayor.

Se ha dividido este síndrome en varias etapas:

*Etapa I*. Se inicia algunas horas después del último trago y se identifica por la aparición de temblor de intensidad variable: desde ligero hasta tan severo como para impedir que el sujeto sostenga un vaso. El temblor suele acompañarse de náusea, vómito, ansiedad, taquicardia, hipertensión, exageración de los reflejos, sudoración, pérdida del apetito y alteraciones del sueño.

*Etapa 2*. Puede aparecer a las 24 horas de la supresión alcohólica, con alucinaciones (visuales, auditivas, táctiles o una combinación de ellas), al principio sólo con los ojos cerrados y después hasta con los ojos abiertos. Hasta ese punto el sujeto no ha perdido la orientación y la introspección y las alucinaciones pueden ser reversibles. Si éstas persisten se considera que se alcanzó la fase de *alucinosis alcohólica*.

*Etapa 3*. Aparece desorientación, delirio, alucinaciones persistentes que pueden adquirir un carácter persecutorio y aterrorizante. El sujeto se muestra febril y extremadamente cansado. Este cuadro aparece cerca del tercer día de abstinencia y es el que se considera como el de delirio de la abstinencia alcohólica o *delirium tremens*.

*Etapa 4*. Hay crisis convulsivas generalizadas. Si el paciente no muere, se puede recuperar entre cinco y siete días, sin tratamiento. Sin embargo, estudios electroencefalográficos y neuropsicológicos han mostrado que los déficits pueden perdurar varios meses.

Se piensa que crisis repetidas de abstinencia, aunadas al envejecimiento, pueden producir daños irreversibles.

No se sabe con exactitud cómo comienza el alcoholismo. Algunos de los factores que predisponen a desarrollarlo son cuando:

*I*) El sujeto experimenta sensaciones de alivio o relajación al ingerir licor.

*2*) La personalidad del sujeto muestra rasgos de inseguridad, de dificultad para resolver estados de depresión, angustia o frustración.

*3*) La persona es miembro de una cultura en la que existe presión social para beber, al mismo tiempo que sentimientos de culpa por esta conducta.

Es difícil investigar los mecanismos participantes en el alcoholismo, en parte, porque no existe un modelo animal que tenga las mismas características del ser humano. Por ejemplo, es difícil hacer que un animal (rata, perro, gato, mono) ingiera espontáneamente alcohol. Es preciso inyectarlo o forzar su ingestión durante varios días. Sólo después de varias sesiones el animal puede preferir el alcohol que el agua. La alternativa es utilizar ratas seleccionadas genéticamente por mostrar preferencia por el alcohol.

El alcoholismo es más frecuente en hijos de alcohólicos: del 25 al 50% de los hijos o hermanos de alcohólicos graves pueden también desarrollar la enfermedad.

Además de esta probable influencia genética, existen importantes factores sociales que pueden facilitar la inducción del alcoholismo o disminuir su incidencia. La actitud de la sociedad ante la bebida influye claramente sobre la incidencia del alcoholismo, pero también es evidente que los grupos sociales desfavorecidos tienen mayor riesgo de padecerlo. Por otra parte, la influencia de la publicidad en el consumo de bebidas alcohólicas es innegable, además de ser tolerada.

El alcoholismo es tratable, y dos de cada tres alcohólicos puede recuperarse, es decir, controlar su compulsión para consumir alcohol. No podemos hablar realmente de curación. Los métodos de rehabilitación son varios, y todos ellos se basan en una fuerte motivación del sujeto para tratarse. Para que esto suceda es necesario que el enfermo reconozca que tiene el problema. Desafortunadamente, la negación de padecer alcoholismo retarda gravemente el tratamiento, además de que los efectos tóxicos directos del alcohol se van acumulando.

El tema del alcoholismo es complejo, y en esta obra no podemos abordarlo en forma suficiente.

# XXIV. TABACO

LA PLANTA DEL TABACO, *Nicotiana tabacum* (así nombrada en honor de Jean Nicot, quien la promovió con fines medicinales), proviene de América; es una Solanácea relacionada con la papa, la belladona y la mandrágora. Desde Paraguay hasta Quebec, los indígenas americanos han consumido el tabaco por siglos. Ya fuera con fines rituales, mágicos o medicinales, su uso era bien conocido: en forma de puro (la hoja de la planta simplemente enrollada), como cigarrillo (envuelto en hojas de maíz), en pipa, combinado con jarabe para ser ingerido, e incluso en forma de enema. Los marinos de Cristóbal Colón fueron los primeros que vieron fumar tabaco, aunque los indios también se administraban el polvo finamente molido por la nariz. En Europa se populariza el tabaco a partir de la "cura" que logró Nicot (embajador francés en Portugal, en 1559) de las migrañas de Catalina de Médicis, esposa del rey Enrique II de Francia. Se le llama entonces *hierba santa o hierba para todos los males* por su empleo casi indiscriminado: se receta para el dolor, la cefalea, la flatulencia, e ¡incluso para la tos! Nicolás Monardes, en su descripción de las plantas del nuevo mundo (1574), recomienda el tabaco como cura infalible para 36 enfermedades diferentes.

Los españoles mantuvieron el monopolio del tabaco por más de 100 años, dado que la planta provenía exclusivamente de sus colonias. Literalmente, valía su peso en oro, y las pipas que se usaban en aquel entonces eran de cazoleta pequeña, para ahorrar la preciosa hoja. Los portugueses, que comerciaban las hojas en India, Brasil, Japón, China, Arabia y África, pagaban 450 libras de tabaco brasileño por cada esclavo africano.

En 1610, los ingleses enviaron a John Rolfe a colonizar la región ahora conocida como Virginia, en los EUA. En 1612, Rolfe sembró algunas semillas de *Nicotiana tabacum* que había conseguido, obteniendo espléndidos resultados. La venta de la cosecha de tabaco, a partir de 1613, significó no sólo la sobrevivencia de la colonia, sino incluso su riqueza. Para 1619 se vendía en Londres tanto tabaco de Virginia como de las colonias españolas.

**FIGURA XXIV.I.** ***El tabaco y sus presentaciones.***

El uso del tabaco se propagó vertiginosamente: en 1614, sólo en Londres había 7000 tabaquerías, y su consumo abarcaba todos los estratos sociales. Los Papas Urbano VIII e Inocente X proclamaron edictos en contra del tabaco, pero en 1725, el Papa Benedicto XIII, fumador empedernido, los revocó. Al inicio del siglo XVII, en Turquía, Rusia y China, se castigaba a los fumadores con la pena de muerte. A pesar de ello, el consumo de tabaco siguió aumentando.

El éxito económico de la producción de tabaco en las colonias inglesas de América tuvo repercusiones importantes en la guerra de Independencia (1776): George Washington decía: "Si no pueden enviar dinero, envíen tabaco", pues países como Francia, que prestaba dinero a los insurgentes, aceptaba ser reembolsado con la planta (incluso en nuestro siglo, ha habido generales estadounidenses que consideraban esencial el tabaco para la moral de los soldados).

Durante el siglo XVIII se observó una tendencia a preferir el tabaco administrado por la nariz (el llamado rapé) que fumado, particularmente entre las clases altas. En Inglaterra, la reina Carlota era conocida por su adicción al rapé, y en Francia, Napoleón consumía casi cuatro kilos de rapé al mes.

En 1828, dos químicos franceses, Posselt y Reiman, aislaron el ingrediente activo de la hoja de la planta, y como buenos nacionalistas, lo denominaron nicotina.

En los Estados Unidos, hacia la segunda mitad del siglo XIX, comenzó a predominar el mascado de tabaco, y en 1860, sólo siete de 348 fábricas de Virginia y Carolina lo preparaban para fumar. El resto era para masticar (de hecho, hasta 1945, era obligatorio poner escupideras en todos los edificios públicos de ese país). Esta moda floreció, en parte, por el riesgo de incendio asociado al uso del tabaco fumado en las construcciones de madera típicas de la época. Por otra parte, ¡mascar tabaco dejaba ambas manos libres!

Hacia fines de ese siglo era tan frecuente mascar tabaco como fumar puros. Al mismo tiempo, los fabricantes de puros hacían todo lo posible por desprestigiar al cigarrillo. A pesar de ello, el incentivo de proporcionar al público un puro más barato estimuló a los comerciantes de tabaco a fabricar cigarrillos. Hacia 1860 uno de ellos, Phillip Morris, empezó a vender cigarrillos hechos a mano. En Austria se vendían cigarrillos con doble boquilla: ¡el usuario los cortaba a la mitad y así tenía dos!

El uso del cigarrillo empezó a ser significativo a partir de 1883, año en que se introdujo al mercado la máquina para fabricarlos, patentada en 1881.

Vale la pena mencionar el comentario del otrora famoso boxeador John L. Sullivan, quien en 1905 declaraba:

> ¿Fumar cigarrillos? Jamás en la vida... No puedes chupar clavos de ataúd y al mismo tiempo campeón del cuadrilátero... ¿Tú nunca has oído de... un ladrón de bancos que use los cigarrillos? No podrían hacerlo al mismo tiempo que atienden el negocio. ¿Por qué, incluso los borrachos, no usan esas cosas.. .? ¿quién las fuma? Los fresas y los tiesos de colegios o universidades, chavos que se podrían borrar del mapa con un *jab* o con un *undercut* rápido. No es natural fumar cigarrillos. Un americano debe fumar puros... Sólo los holandeses, italianos, rusos, turcos y egipcios fuman cigarrillos y, de cualquier manera, es gente que no vale para nada.

La industria del tabaco ha evolucionado, siempre buscando incrementar los beneficios. Antes sólo se empleaban las hojas de la planta; ahora las ramas y el tallo se utilizan, picadas, prensadas y mezcladas con las hojas. El filtro también hace que la cantidad de tabaco contenido en el cigarrillo se reduzca casi en una tercera parte. Finalmente, ahora se emplea el "inflado" (*pufflng*) del tabaco para aumentar la superficie de las células de la planta, llenándolas de aire o de un gas inerte. De hecho, los cigarrillos que se anuncian como bajos en alquitrán o nicotina, logran esta fórmula simplemente quitándole tabaco al cigarrillo.

La composición química del tabaco es muy variada, y se han encontrado casi 4 000 sustancias producidas por la quema de la planta. Estas se agrupan en gases y sustancias particuladas, pero la proporción de cada una de ellas en el aire que inspira el fumador está sujeta a variables como: la variedad de tabaco, la mezcla de saborizantes, colorantes, conservadores, agentes que aumentan la combustión, grado de compactación de la mezcla, tamaño del cigarrillo, fuerza con la que se aspira, la temperatura que se alcanza al aspirar, con un filtro, con el tipo de papel, etcétera.

La fase gaseosa contiene varios compuestos indeseables: monóxido de carbono, bióxido de carbono, amoniaco, nitrosaminas volátiles, óxidos de nitrógeno, cianuro de hidrógeno, derivados del azufre y de los nitritos, hidrocarburos volátiles, alcoholes) aldehídos y cetonas.

La fase particulada contiene nicotina, agua y el alquitrán, mezcla de hidrocarburos aromáticos policíclicos, algunos de los cuales son probados carcinógenos.

El contenido promedio de alquitrán de un cigarrillo varía de 0.5 a 35 mg, y el de nicotina de 0.05 a 2 mg. 60 mg de nicotina son suficientes para matar a un adulto de 70 kg. Un puro puede contener hasta 120 mg. Cuando uno aspira el humo (da el golpe), se puede absorber hasta el 90% de la nicotina, mientras que si sólo pasa por la boca, esta cifra se reduce al 20 o 35%. La nicotina inhalada llega al cerebro en menos de 10 segundos.

Los efectos fisiológicos de la nicotina resultan de sus efectos colinérgicos (véase el capítulo V sobre la acetilcolina); el alcaloide tiene la propiedad característica de estimular para después deprimir. La estimulación resulta de la ocupación del receptor colinérgico, mientras que la segunda resulta de su permanencia en el sitio, impidiendo la acción de la acetilcolina. Es el llamado antagonismo por bloqueo.

La nicotina provoca también la liberación de catecolaminas a partir de las glándulas suprarrenales y de otros nervios del sistema nervioso simpático. En el aparato cardiovascular estas catecolaminas aumentan la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el flujo coronario. Todo esto conduce al aumento de la demanda de oxígeno del tejido cardiaco, pero no de su suministro. En personas susceptibles esto puede conducir a una crisis cardiaca.

El aumento de la salivación que algunos fumadores reportan resulta más del efecto irritativo sobre la mucosa bronquial, que de los efectos mediados por receptores.

Mucho se ha hablado del aumento de peso que algunos exfumadores refieren al poco tiempo de haber abandonado el cigarro. Esto puede deberse, al menos en parte, al "ahorro" de energía que se logra al no tener la estimulación nicotínica, por lo que se puede producir más grasa. Sin embargo, no se ha definido con precisión qué tipo de sujetos son más vulnerables. Al contrario, es decir, la inhibición de la sensación de hambre por el cigarro, también se describe frecuentemente. Este efecto puede deberse a la disminución de la sensibilidad de las papilas gustativas y de las contracciones gástricas producidas por la nicotina.

Otro efecto importante del hábito de fumar es el aumento de la producción de carboxihemoglobina. Es un tipo de hemoglobina (la molécula de la sangre encargada de transportar el oxígeno) que se forma cuando ésta se mezcla con el monóxido de carbono, y se vuelve incapaz de transportar oxígeno. En los fumadores, hasta el 10% de la hemoglobina total puede ser carboxihemoglobina, lo cual equivale a decir que sus tejidos reciben 10% menos de oxígeno. En personas susceptibles, incluyendo a la mujer embarazada, un esfuerzo físico puede ser suficiente para rebasar los límites de oxigenación de sus tejidos, sobre todo si se trata de un fumador crónico, en el cual la capacidad respiratoria está disminuida por enfisema pulmonar. Éste representa una de las alteraciones respiratorias más frecuentes. El humo del cigarrillo produce inflamación de la mucosa del árbol respiratorio y aumento de la producción de una enzima llamada elastasa, que degrada la elastina, material constitutivo del pulmón al que se atribuye su maravillosa capacidad de expandirse y contraerse. También inactiva a otra enzima, la $\alpha$-I- antitripsina, proteína capaz de inactivar a la elastasa, y esto conduce a una mayor degradación de la elastina. A largo plazo, el tejido pulmonar pierde sus propiedades elásticas de manera irreversible, con la consecuente disminución en la capacidad del pulmón para ingresar oxígeno a la sangre.

Las manifestaciones de toxicidad de los fumadores crónicos son numerosas, y muchas de ellas graves. Una lista incompleta de ellas incluye:

- Riesgo de muerte prematura, o sea, disminución de la expectativa de vida.

- Afecciones cardiovasculares como enfermedad coronaria, cerebrovascular y alteraciones de la vasculatura periférica.

- Aceleración o agravamiento de la ateroesclerosis.

· Mayor incidencia de problemas crónicos como bronquitis, enfisema, sinusitis, úlceras, etcétera.

· Mayor riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, laringe, cavidad oral, esófago, vejiga y páncreas.

· Potenciación de los efectos de carcinógenos ambientales, como el asbesto, óxidos de azufre y otros.

· Disminución de la fertilidad y mayor incidencia de abortos espontáneos.

· Disminución significativa del peso del niño al nacer cuando la mujer fumó durante el embarazo, así como mayor peligro de mortalidad perinatal y de muerte súbita del infante.

· Problemas de sueño, depresión, irritabilidad y angustia.

· Mayor metabolismo de drogas como analgésicos, teofilina, imipramina, cafeína, algunas benzodiazepinas, propranolol, etc., lo cual implica menor efecto farmacológico de estos fármacos.

Todas estas alteraciones dependen fundamentalmente de la cantidad de cigarrillos que se fumen por día. No existe un límite más allá del cual podamos decir que los riesgos desaparecen, por lo que la relación, intensidad del consumo-incidencia de toxicidad, es directa: a más cigarrillos mayor toxicidad, comenzando desde uno diario.

El problema del fumador pasivo o involuntario es también de consideración: aquellos sujetos, niños o adultos que están cerca de fumadores, también fuman. Están sujetos a los efectos irritantes del humo del tabaco, así como a todos los riegos arriba mencionados (por ejemplo, los hijos de padres fumadores son más susceptibles a padecer bronquitis y neumonía durante el primer año de la vida, que hijos de no fumadores).

Los efectos de la nicotina en el SNC son complejos. Se pueden observar animales que se autoadministran nicotina, aunque las propiedades reforzadoras del alcaloide son menores a las de las anfetaminas o de la cocaína. Estos animales aprenden a distinguir los efectos del alcaloide: una rata dependiente a la nicotina no intenta autoadministrarse otra droga, aunque ésta sea adictiva.

Otros efectos de la nicotina que pueden facilitar la conducta de autoadministración (reforzamiento positivo) son la elevación del estado de alerta y la facilitación de la memoria y de la atención, la disminución de la irritabilidad y la capacidad de disminuir el apetito. Además, se han detectado efectos euforizantes de la nicotina inyectada en fumadores que evalúan los efectos placenteros utilizando una escala diseñada para morfina o anfetaminas, lo cual sugiere efectos del alcaloide en las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas y el núcleo accumbens, estructuras cerebrales relacionadas con conductas de dependencia a las drogas (véase la figura V.I.).

A pesar de argumentos, discusiones y protestas que se escuchan frecuentemente alrededor del tema, no existe sombra de duda sobre el hecho de que la nicotina constituye la principal, si no la única, sustancia adictiva del tabaco. Hasta no hace mucho tiempo, algunos psiquiatras explicaban el tabaquismo como una forma de resolver necesidades insatisfechas de gratificación oral, y por lo tanto, constituían un problema de personalidad. La industria tabacalera habla en términos de libertad individual para decidir si se fuma o no. Sin embargo, el tabaquismo establece una forma clara de adicción, en este sentido comparable a la producida por la heroína o la cocaína. Piense el lector por un momento en la actitud social hacia esta forma de adicción (el tabaquismo) cuando se compara con la actitud del público ante otras drogas. ¿Por qué las diferencias?

Como decíamos, se puede hacer que los monos trabajen muchísimo a cambio de inyecciones intravenosas regulares de nicotina. Mientras más nicotina contenga un cigarrillo, menos frecuente es la autoadministración (aunque este efecto, en el ser humano, depende de las condiciones sociales; por ejemplo) se fuma mucho más en una fiesta o en un bar, que en la calle o en la casa).

Otra prueba de que la nicotina es la responsable del estado de dependencia, y de que la satisfacción de éste depende de una concentración dada de la droga, se encuentra en la observación del modo de fumar de la gente: la mayoría de los fumadores inhala el humo del cigarrillo en forma bastante estereotipada: una o dos bocanadas por minuto, uno o dos cigarrillos por hora. Si cada inhalación dura aproximadamente dos segundos con un volumen de inhalación de 25 cc, la dosis de nicotina que se obtiene es de aproximadamente I a 2 μg. Este ritmo de administración parece el óptimo para el adicto al tabaco, porque si no ¿por qué no aumenta el ritmo de inhalación

o la frecuencia de la administración, en condiciones normales (fuera de fiestas, o reuniones, o situaciones de estrés)?

Otras pruebas que confirman el papel adictivo de la nicotina radican en el hecho de que la mayoría de los fumadores que quieren parar no pueden, de que cuando lo hacen exhiben signos de abstinencia, como aumento del apetito, de peso, irritabilidad, angustia, inquietud, dificultad para concentrarse, insomnio, dolores de cabeza, etc. Este *síndrome de abstinencia* aparece relativamente rápido, usualmente dentro de las primeras 24 horas después de iniciada la supresión. Se pueden detectar signos de irritabilidad, inquietud, disminución de la vigilia y de la ejecución psicomotora, así como de la memoria a corto plazo. Se observa también disminución de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y los niveles plasmáticos de adrenalina, al tiempo que la temperatura de la piel y la irrigación sanguínea periférica aumentan.

Como decíamos, se reporta con frecuencia aumento de peso, mientras que la tos y las molestias respiratorias van disminuyendo. En sujetos con tendencias depresivas, la abstinencia de nicotina puede manifestarse de igual manera, con una exacerbación del estado depresivo, la cual cede en parte con el retorno al cigarrillo.

La compulsión por el cigarrillo muestra variaciones circadianas: es menor en las primeras horas de la mañana y aumenta en la noche.

Como para todas las drogas adictivas, el consumo crónico de nicotina se acompaña de tolerancia, y los efectos de náusea, mareo y vómito que experimenta el no fumador al estar en contacto con el cigarrillo no se observan en el fumador crónico, a menos que exceda su dosis habitual. Esta tolerancia también se desarrolla a lo largo del día: el efecto del primer cigarrillo del día es más intenso que el de los subsiguientes.

El síndrome de abstinencia al tabaco puede aliviarse en parte con la administración de nicotina. Se han introducido recientemente al mercado chicles con nicotina, así como parches que se pegan a la piel y liberan lentamente nicotina que se absorbe a través de la piel. Esta nicotina puede ser eficaz para disminuir la irritabilidad, la angustia, la dificultad para concentrarse, el aumento de peso y otras dificultades; sin embargo, no reduce significativamente la compulsión por el tabaco, o sea, el sujeto sigue deseando intensamente fumar. ¡Algunos exfumadores incluso vuelven a fumar al mismo tiempo que mascan chicle con nicotina!

Es imposible dar una fórmula mágica que ayude al fumador a abandonar el tabaco. Aunque quizás lo pueda ayudar el considerar algunos hechos:

Si usted fuma una cajetilla al día, aumentará la probabilidad de:

- Morir de cáncer de pulmón en 100% o de cualquier otro tipo de cáncer en 200%.

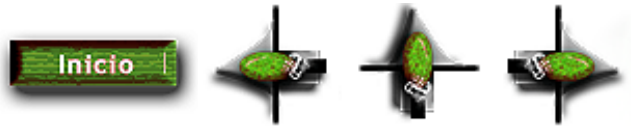
- Padecer enfermedades respiratorias en 400%.

- Sufrir endurecimiento de las arterias y las venas en 150% y por lo tanto, de sufrir embolias pulmonares o cerebrales.

- Sufrir problemas bucales (las llamadas *leucoplacas*, lesiones blanquecinas de la mucosa que se observan frecuentemente en los fumadores y que se consideran como lesiones precancerosas) y dentales, consistentes en coloración café-amarillenta, pérdida del esmalte e irritación y reblandecimiento de las encías.

Existen múltiples programas para abandonar el cigarro, pero todos ellos requieren de la motivación del individuo. Esta motivación debe enfrentarse a un contexto social a veces adverso: resistir la tentación de fumar en una fiesta, en una comida o frente a un anuncio publicitario puede ser difícil, mas no imposibe. El individuo que quiere dejar de fumar debe poder enfrentarse a este hecho: fabricar una cajetilla de cigarrillos le cuesta a la compañía el equivalente a unos cinco centavos de dólar. La diferencia con el precio de venta incluye por supuesto las utilidades del productor, el distribuidor y el vendedor, pero también los impuestos que el Estado obtiene por dicha venta. Se tienen entonces dos poderosos intermediarios que hacen remota la posibilidad de que el tabaco desaparezca de la circulación en un futuro cercano.

Es posible dejar de fumar y el intento bien vale la pena.


Inicio

# XXV. CANNABIS (MARIGUANA)

LA CANNABIS ES LA DROGA ILEGAL de uso más frecuente en nuestro medio, que abarca todos los estratos sociales. Su consumo ha despertado todo tipo de polémicas, desde políticas hasta filosóficas, pasando por la moral y la religión. La "hierba" se ha estigmatizado o divinizado, de acuerdo con la época y las circunstancias, y sigue despertando ardientes discusiones.

Independientemente de estos hechos, el hallazgo reciente de un receptor cerebral que se combina en forma específica con uno de los principios activos de la mariguana, así como el aislamiento e identificación de una molécula endógena que interactúa con este receptor, harán que nuestra concepción sobre el funcionamiento cerebral se enriquezca considerablemente.

El botánico sueco Linneo (Carolus Linnaeus) clasificó la mariguana como *Cannabis sativa*, en 1753, y más recientemente, el etnobotánico R. Schultes distinguió tres especies: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. *C. sativa* proviene del Oriente, pero su cultivo se practica en todo el mundo, particularmente como fuente de fibras para fabricar cuerda: el cáñamo.

A partir de la introducción del plástico para fabricar cuerda, el cultivo del cáñamo —así como el del henequén yucateco—ha disminuido y actualmente su producción se centra más en el uso recreativo que industrial. Por otra parte, la prohibición de su cultivo ha hecho que aparezcan plantíos clandestinos donde se han fabricado variedades de *Cannabis* seleccionadas por producir mayor cantidad de principios psicoactivos.

La historia de la *Cannabis* es interesante. La primera descripción que encontramos de la planta data del 2737 a. C., por el emperador chino (o alguien de su "equipo") Shen Nung, quien prescribía la mariguana para el tratamiento de la gota, la malaria, algunos dolores, y la falta de concentración. La veneración que la planta despertaba entre los chinos se podía encontrar aun hasta nuestro siglo. En otra obra china de alrededor de 500 años a. C. se hablaba de la *Cannabis* como "liberadora del pecado".

En la India la *Cannabis* tiene también una larga tradición, tanto religiosa como médica. Escritos antiguos describen la ceremonia de la recolección de la resina de las flores (la cual, en forma de pasta, se le conoce como hachís), donde individuos designados se preparaban a través del ayuno y la abstinencia para esa ceremonia en la que un hombre corría desnudo a través de un campo sembrado de *Cannabis*. La resima que a su paso recogía se colectaba después, cuidadosamente, de todo su cuerpo. Con ella se hacían pasteles destinados a los festejos.

Se han encontrado registros asirios de los años 650 a. C. que describen una droga llamada *azulla* que se utilizaba para fabricar cuerda, ropa y también como euforizante. Galeno también menciona el uso del cáñamo en pasteles, y los efectos narcóticos en elevadas cantidades.

El origen del nombre *hashish* ha despertado controversia. Se cuenta que fue Marco Polo, el célebre explorador y comerciante italiano del siglo XII, quien inició la historia. El marino contaba la suerte del legendario Hasan Ibn Sabbah, que aterrorizaba una parte de Arabia con su banda de criminales, realizando robos y asesinatos, la mayoría de ellos políticos. Se decía que estos hombres trabajaban bajo la influencia de una droga que los hacia más fuertes y valientes, como parte de un culto llamado *hashishiyya*, de donde provendría la palabra hashish o hachís. La palabra asesino también tendría este origen.

Otros dicen que el término hachís se deriva del nombre de un noble árabe, Sheik Hasan, y de sus hombres también célebres por su violencia.

De cualquier manera, no existen pruebas reales de que esto haya sucedido, y se maneja más la hipótesis de que estos hombres consumían hachís después de sus actos, como parte de la celebración.

Las tropas de Napoleón I lo trajeron a Europa después de la campaña de Egipto, y para los años 1840, en Francia e Inglaterra la intelectualidad ya fumaba opio o hachís. En 1844, Alejandro Dumas mencionaba el hachís en su obra *El conde de Montecristo*, al tiempo que participaba en las reuniones del *Club des Hachichins*, junto con Charles Baudelaire, Téophile Gautier y otros famosos intelectuales de la época. En los años 1850, psiquiatras franceses recomendaban a sus estudiantes el uso del hachís como modelo de alteraciones mentales, y a finales del

mismo siglo, los psicólogos hablaban del hachís como una herramienta para amplificar los estados psíquicos y así poder estudiarlos más ampliamente.

Del país que actualmente se considera como el principal consumidor mundial de *Cannabis* para fines recreativos, se sabe que, hacia 1770, George Washington cultivaba el cáñamo y en algunos estados de la unión americana este cultivo era incluso obligatorio, para proveerse de material para las redes de pesca. En 1857, E H. Ludlow publica el primer tratado estadunidense sobre el uso de la *Cannabis*, y Walter Benjamin narra sus experiencias con el hachís entre 1827 y 1834.

En México, la mariguana se volvió más conocida a partir del corrido *La cucaracha*, que data de la Revolución Mexicana:

La cucaracha, la cucaracha,

ya no puede caminar,

porque le falta, porque no tiene,

mariguana que fumar.

**FIGURA XXV.I. *La* Cannabis.**

Hasta 1937, año en que oficialmente se prohibió la mariguana en los Estados Unidos, los médicos todavía recetaban *Cannabis* como tónico y estimulante del estado de ánimo. En ese año se publicó el "Acta de gravación a la mariguana", ley que hacía prohibitiva su producción por el impuesto que debía pagarse, y poco tiempo después se le clasificaba como narcótico, con las consecuencias legales que ello implicaba. Esta clasificación persistió hasta 1971.

En lo relativo a la química de la *Cannabis*, se han identificado más de 400 sustancias sintetizadas por la planta, de las cuales más de 60 son canabinoides. Los tres más abundantes son el canabinol, el canabidiol y varios derivados del tetrahidrocanabinol (THC), que representa el compuesto más activo desde el punto de vista psíquico. La combustión de la *Cannabis* produce varios cientos de compuestos adicionales, algunos de ellos iguales a los producidos por la combustión del tabaco.

Fumado, el THC se absorbe rápidamente hacia la sangre, desde donde llega al cerebro y de allí al resto del organismo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre siete y lo minutos, tiempo en el que los efectos cardiovasculares y psíquicos también aparecen. Los efectos subjetivos rara vez duran más de dos a tres horas.

La vida media del THC es de aproximadamente 19 horas, pero varios de sus metabolitos son detectables durante días a semanas después de la última administración. Esta elevada persistencia del THC y sus metabolitos se debe a su gran solubilidad en las grasas, con la consecuente tendencia a acumularse en el tejido adiposo del cuerpo, para después liberarse lentamente. Esto hace difícil relacionar las alteraciones psíquicas causadas por *Cannabis*, con su presencia en los tejidos corporales, como en el caso del alcohol. Por ello, no se cuenta todavía con un método confiable para determinar fácilmente un estado de intoxicación, a menos que se cuantifiquen los niveles de THC y éstos se muestren elevados.

Utilizando experimentalmente THC puro se ha podido establecer una relación dosis-efecto en sujetos no habituados: la dosis umbral para inducir euforia discreta es de 2 mg cuando se fuma, y 5 mg cuando se ingiere; 7 mg fumados y 17 tomados producen cambios en la percepción y en el sentido del tiempo, y una dosis de 15 mg fumados o 25 mg ingeridos, produce cambios marcados en la imagen corporal, distorsiones perceptuales, incoordinación muscular, ilusiones y hasta alucinaciones. La memoria a corto plazo se halla alterada y la capacidad para realizar tareas que requieren estados mentales múltiples o secuencias precisas de movimientos se deteriora.

El balance y el equilibrio también se alteran, particularmente con los ojos cerrados, y estos efectos de incoordinación entre procesos de percepción, atención y procesamiento de la información pueden ser potencialmente peligrosos en conductores o pilotos. Estos efectos de deterioro en sujetos que manejan automotores o máquinas han sido confirmados: a un grupo de 59 sujetos a los que se les permitió fumar mariguana hasta "ponerse como querían", se les practicaron pruebas de sobriedad en carreteras a cargo de oficiales de la patrulla de caminos. El 94% de los sujetos no pasaron estas pruebas practicadas 90 minutos después de la intoxicación, y el 60% las reprobó a los 150 minutos de la administración. Estos resultados deletéreos son mucho más importantes cuando se combinan con alcohol.

Los fumadores de mariguana reportan frecuentemente más apetito, sequedad de la boca y garganta, aumento de la frecuencia cardiaca, enrojecimiento de los ojos y mayor agudeza sensorial ("todo se siente más fuerte, más intenso'").

Los efectos subjetivos de la *Cannabis* son diferentes según se trate de un sujeto experimentado o de uno que no la ha probado. Se han hecho experimentos interesantes comparando ambos tipos de poblaciones, utilizando cigarros de mariguana conteniendo o no THC y otros canabinoles. La combustión de ambos tipos de cigarros producía el mismo olor y sabor.

Los sujetos experimentados reportaban efectos subjetivos con el placebo mucho más frecuentemente que los sujetos no experimentados, al tiempo que referían menor intensidad de los efectos que los otros. Esto quiere decir, por una parte, que existe un aprendizaje de los efectos de la *Cannabis* y que éste puede conducir a la evocación del estado producido por la planta aun en ausencia de ella; paradójicamente, también significa que los sujetos habituados muestran cierta tolerancia a los efectos de la *Cannabis*.

Es una observación frecuente la ausencia de efectos agradables en las personas que consumen *Cannabis* por

primera vez, aun en el caso de fumadores de tabaco: el sujeto tiene que aprender a retener el humo, a identificar los efectos y a controlarlos y, finalmente, a interpretarlos como placenteros. En el sujeto experimentado los efectos son bastante estereotipados y pueden distinguirse varias fases. Las formas de describirías pueden variar significativamente, pues son estados subjetivos, a los que sólo tenemos acceso por medio del lenguaje. Veamos dos versiones de ellos:

> Un "pasón" (*high*) de *Cannabis* implica usualmente varias fases. Los efectos iniciales pueden ser considerados como estimulantes y en algunos individuos puede provocar una leve tensión o angustia que es reemplazada usualmente por una agradable sensación de bienestar. Esta ultima tiende a volver al sujeto introspectivo y apacible. Pueden ocurrir cambios rápidos del estado de ánimo, y a un periodo de enorme hilaridad puede seguir un silencio contemplativo.

O este otro, de Charles Beaudelaire:

> Al inicio, te sobrelleva una cierra hilaridad, absurda e irresistible. Las palabras más ordinarias, las ideas más simples asumen un aspecto nuevo y bizarro. Esta frivolidad se vuelve intolerable, pero es inútil resistirse. El demonio te ha invadido...
>
> A veces sucede que gente completamente incapaz de jugar con las palabras improvise una cadena interminable de albures y de asociaciones de ideas totalmente improbables, capaces de sobrepasar a los más hábiles maestros de este oficio fársico. Pero después de algunos minutos, la relación entre las ideas se vuelve vaga, y el hilo que las une es tan tenue, que sólo tus allegados... pueden entenderlas.
>
> Después, tus sentidos se vuelven extremadamente finos y agudos. Tu visión se vuelve infinita Tus oídos pueden discernir el sonido apenas perceptible, incluso a través de los más estridentes ruidos.
>
> Las ambigüedades más extrañas, las transposiciones de ideas más inexplicables, aparecen. En los sonidos hay color, en los colores música... Estás sentado y fumando; crees que te encuentras sentado en tu pipa y que tu pipa te está fumando: te exhalas a ti mismo en vapores azulosos.
>
> La fantasía se continúa por una eternidad. Un intervalo lúcido, y un gran esfuerzo, te permiten mirar el reloj. Resulta que la eternidad sólo había durado un minuto.
>
> La tercera fase... está más allá de la descripción. Es lo que los orientales llamaban *kef;* es la felicidad completa. No existe nada revuelto o tumultuoso en ella. Es una beatitud plácida y tranquila. Todo problema filosófico se halla resuelto. Toda pregunta difícil que presenta un punto de contensión para teólogos y que desespera a los más sabios, se vuelve clara y transparente. Toda contradicción se reconcilia. El Hombre ha trascendido a los dioses.

Las dosis elevadas de THC pueden producir estados tóxicos severos, con sentimientos de pánico y paranoia, de despersonalización y angustia extrema, tanto en sujetos experimentados como en los no habituados. Estos estados de psicosis tóxica pueden ser más frecuentes en enfermos psiquiátricos, particularmente en esquizofrénicos, aunque se encuentren en fase estable.

Los estudios toxicológicos realizados hasta la fecha han confirmado las conclusiones de un reporte que data de 1944, preparado por la Academia de Ciencias de Nueva York, a solicitud del alcalde Vincent LaGuardia y basado en estudios de la Armada estadunidense después de análisis realizados entre sus soldados estacionados en Panamá, en 1930:

> Se encontró que la mariguana, a dosis efectivas, interfiere con el funcionamiento intelectual en general...
>
> La mariguana no cambia la estructura básica de la personalidad del individuo. Produce una sensación de autoconfianza, pero expresada más en el pensamiento que en la acción. De hecho, existen pruebas de la disminución de la actividad física...

Aquellos que han fumado mariguana durante años no muestran deterioro físico o mental que pueda ser atribuido a la droga.[3]

También se ha mencionado un efecto negativo sobre el aparato inmunológico (disminución de la respuesta inmune) y sobre el sistema endocrino, y en madres que fumaron *Cannabis* durante el embarazo. Todos ellos deben confirmarse con estudios comparativos de poblaciones, integradas por sujetos comparables.

Se ha hablado también de daño cerebral y de locura producidos por la *Cannabis*. A pesar de que se han encontrado pruebas del primero en animales (daño celular del hipocampo), éste no se ha confirmado en seres humanos. La insanidad adjudicada al uso de la mariguana ha sido injustificada. Es preciso mencionar que en las condiciones habituales en las que se estudia a estos sujetos, se vuelve muy difícil distinguir los efectos de la mariguana de los del alcohol, los tranquilizantes, los solventes orgánicos y de otras drogas consumidas en forma crónica, aunadas además a condiciones de desnutrición y enfermedad, las cuales coexisten en la población vulnerable.

Otro problema ligado al uso crónico de mariguana que ha recibido mejor confirmación es el llamado síndrome amotivacional. Éste se ha descrito como un cuadro de apatía, aburrimiento, alteraciones del juicio, la concentración y la memoria, pérdida del interés para relacionarse con otras personas o para lograr una superación personal. En este síndrome se ha incluido también el desgano en general y la falta de cuidado en la apariencia personal. Este síndrome se ha detectado en fumadores crónicos de altas dosis de mariguana y parece vinculado más a las concentraciones elevadas de THC en la sangre, las cuales persisten hasta varias semanas después de interrumpir la administración, que a la presencia de daño orgánico cerebral irreversible, pues los síntomas desaparecen eventualmente, después de un buen periodo de "lavado".

Se han buscado huellas de este daño cerebral en monos sujetos a intoxicación crónica con humo de *Cannabis* (administrado a través de una máscara), y divididos en tres grupos: uno que recibía una dosis de un cigarrillo diario, otros que sólo recibían la droga durante los fines de semana y otros que recibían el humo diariamente pero de cigarrillos de los que se había extraído el THC. El estudio duró un año. A estos monos se les entrenó para oprimir un botón a cambio de recibir pastillas de comida con sabor a plátano. Se siguió un método, llamado de reforzamiento progresivo, en el que el animal empezaba oprimiendo el botón una vez para obtener una pastilla, después dos para obtener dos pastillas, después tres veces para obtener tres pastillas, y así sucesivamente. De esta manera era sencillo cuantificar qué tanto trabajaba el animal. Después de algunas semanas de intoxicación diaria, los monos empezaron a recibir menos pastillas de comida, efecto que persistió durante varios días después de haber suspendido la administración. El examen *postmortem* no reveló daños permanentes a nivel estructural o neuroquímico.

El reporte LaGuardia antes mencionado, a pesar de que hayan pasado 50 años, sigue provocando controversia, particularmente sobre si la mariguana conduce o no al abuso de otras drogas o si produce o no adicción. Tanto en animales como en seres humanos se ha visto la aparición de tolerancia (los efectos de la droga se vuelven menos intensos con la administración repetida), taquicardia, disminución de la temperatura corporal y de la presión intraocular, cambios electroencefalográficos, efectos sobre el estado de ánimo y alteraciones psicomotoras. También se ha observado síndrome de abstinencia en sujetos habituados a consumir dosis elevadas de THC durante largo tiempo. Éste consiste en irritabilidad, inquietud, nerviosismo, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, temblor y aumento de la temperatura corporal. En general, este síndrome es relativamente discreto. Comienza algunas horas después de haber suspendido la administración y dura de cuatro a cinco días.

No se ha aclarado la relación del síndrome con la conducta de búsqueda de la autoadministración de mariguana.

El mecanismo de acción del THC comienza a aclararse. Al igual que para los opioides (véase el capítulo X), se ha aislado un receptor endógeno para canabinoides. Experimentos recientes realizados en la Universidad Hebrea de Jerusalén, por Devane y Meschoulam, han mostrado la existencia de una sustancia que se encuentra normalmente en el cerebro y que se combina en forma específica con el receptor del THC. A este "ligando endógeno se le denominó *anandamida*, palabra que proviene del sánscrito y que significa "bendición interior".

¿Qué función puede tener este THC interior? ¿para qué nos puede servir una molécula tal? ¿existe alguna relación entre nuestras emociones o nuestra espiritualidad con esta sustancia? Estas preguntas se aplican también a los opioides endógenos, y son cuestiones que todavía aguardan respuesta.

Los usos terapéuticos de la mariguana, el THC, o drogas relacionadas, se encuentra actualmente en investigación. Una de las aplicaciones más prometedoras es para el control de la náusea y el vómito que acompañan frecuentemente la administración de drogas anticancerígenas. Además del efecto antiemético, la THC parece estimular el apetito, pues se ha observado aumento de peso en estos pacientes. También se ha ensayado la *Cannabis* en el tratamiento del glaucoma (aumento de la presión intraocular que puede provocar la destrucción del nervio óptico y ceguera), con resultados interesantes, particularmente cuando se le utiliza como suplemento de otros fármacos.

Otros usos médicos posibles de la mariguana incluyen la disminución de la espasticidad (aumento del tono muscular y de los reflejos osteotendinosos) en parapléjicos y pacientes con esclerosis múltiple, en el tratamiento de la depresión, del dolor, del alcoholismo y de la dependencia física. Tanto la *Cannabis* como un derivado sintético, el synhexyl, se han usado con cierto éxito en Inglaterra para el tratamiento de algunos tipos de depresión. En África del Sur, algunas mujeres fuman *Cannabis* para disminuir el dolor del parto. En el laboratorio, la *Cannabis* y algunos derivados han mostrado propiedades antiepilépticas, pero también —de acuerdo con el modelo experimental utilizado— convulsivas.

Es probable que se puedan encontrar derivados útiles del THC para diversos trastornos como los mencionados anteriormente. Un factor necesario a identificar es si éstos producirán o no la tolerancia que se observa con la *Cannabis*; hecho que podría limitar su uso en pacientes crónicos.

**[Nota 3]** [<--

* Citado en O. Ray y C. Ksir, *Drugs, society and human behavior*, 6ª ed., Mosby, San Luis, 1993.

---

Inicio

---

# XXVI. NARCÓTICOS

EN EL CAPÍTULO X hablamos de los derivados del opio en un contexto terapéutico. Veamos ahora algo de su aspecto tóxico, relacionado con su abuso y adicción.

La amapola (*Papaver somniferum*), planta de la que se obtiene el opio, se cultiva desde hace miles de años. Una tableta sumeria de 6 000 años de antigüedad fue encontrada con la representación de la amapola, asociada a las palabras "alegría" y "planta". Los egipcios (papiro de Ebers, de los años 1500 a. C.) incluyen el opio en la lista de casi 700 compuestos medicinales, donde figura un remedio para "prevenir que los niños lloren mucho", que probablemente contenía opio (junto con otros ingredientes, como excremento de mosca), y Teofrasto, en Grecia (siglo III a. C.), refiere un método para extraer el jugo de amapola, *opion*, moliendo la planta completa.

Homero, en *La odisea*, que data de los años 1000 a. C., menciona el uso de una poción que recuerda al opio, que mezclada con el vino, hacía olvidar las penas y las tristezas.

En la rapsodia IV; Homero dice:

> Entonces Helena, hija de Zeus, tuvo otro pensamiento, y en seguida mezcló con el vino que bebían, Nepentés, un bálsamo que hace olvidar los pesares. Quien bebiera esta mezcla no podrá en todo el día derramar una lágrima, igual si viera muertos a sus padres con sus propios ojos, que si ante él mataran con el bronce a un hermano o a un hijo querido. La hija de Zeus poseía ese precioso licor porque se lo había regalado Polidamna, mujer de Thos, nacida en Egipto, tierra fértil que produce muchos bebedizos, saludables unos y mortales otros.

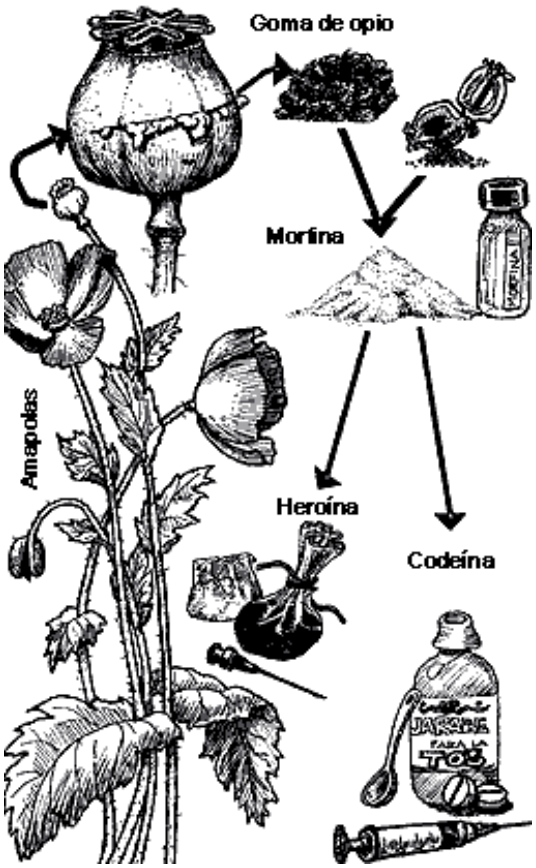



**FIGURA XXVI.I.** ***La amapola y sus derivados***

.

El dios griego del sueño, Hipnos, y su equivalente latino, Somnus, se representaban portando un recipiente conteniendo bulbos de amapola. De acuerdo con la mitología griega, la amapola era sagrada para Démeter, la diosa de las cosechas, y para su hija Perséfone (mencionemos que esta diosa desempeñaba un papel importante en las ceremonias secretas que se llevaban a cabo en Eleusis, y en las que se dice consumían alucinógenos).

Galeno, en el siglo II d. C., usaba opio para múltiples afecciones: envenenamiento, dolores de cabeza, vértigo, sordera, epilepsia, parálisis, pérdida de la voz o de la vista, asma, tos, fiebre, lepra, melancolía, enfermedades "de mujeres", etc., y a pesar de que nunca mencionó cuadros de adicción al opio (a pesar de que otro cuadro de adicción, el alcoholismo, era bien conocido en la Grecia clásica y en Roma), la descripción que hace de uno de sus pacientes, el emperador Marco Aurelio, coincide bastante con el cuadro de adicción a los opiáceos.

Los árabes, a los que el *Corán* prohíbe el uso del alcohol, y que habían incorporado el uso del hachís y el opio a sus actividades sociales, lo llevaron a China y a la India, donde se empezó a cultivar ampliamente.

El gran médico árabe Avicena (980-1037 d.C.), en su monumental *Canon*, una de las más grandes obras médicas que existen, describía la preparación de opio y sus usos. Fueron los médicos árabes, incluyendo al gran Al Rhazi, quien en los años 900 a. C. escribió una enciclopedia con el saber médico de Grecia, Arabia e India, que introdujeron este conocimiento en Europa, a través de la ocupación de España. Los estudiosos europeos tradujeron esta enciclopedia al latín, lengua en que después se propagó por el resto del continente europeo y luego al resto del mundo.

Después del siglo XVI, el opio era ampliamente consumido en Europa, frecuentemente bajo la forma de *láudano*, solución quizás inventada por Paracelso y que en manos del gran médico inglés Thomas Sydenham contenía, además de opio, azafrán, canela y clavo disueltos en vino de las Canarias.

En 1805, un joven inglés de 20 años, Thomas de Quincey, adquirió láudano en una farmacia para tratar un dolor de dientes. Este hecho cambió su vida. Él describe su experiencia en estos términos:

> Lo tomé, y al cabo de una hora, ¡oh cielos! ¡qué revulsión! ¡qué resurrección, la del espíritu, desde sus profundidades más remotas! ¡qué Apocalipsis del mundo dentro de mí! Mis dolores se habían desvanecido, volviéndose triviales frente a mis ojos; el efecto negativo fue tragado en esa inmensidad de los efectos positivos que se abrieron delante de mí, en el abismo de un regocijo divino que de pronto se me reveló. He aquí una panacea... para todas las miserias humanas; aquí se encontraba el secreto de la felicidad, acerca del cual los filósofos habían disputado durante siglos, descubierto de inmediato; la felicidad se podía adquirir ahora por unos centavos, y transportada en el bolsillo del pantalón; el éxtasis portátil, se podía descorchar de una botella de un cuarto, y la paz del espíritu podía ser ahora enviada por correo.

En el libro que lo volvió célebre, *Confesiones de un comedor de opio inglés* (1823), De Quincey describe muchas de las sensaciones experimentadas por el adicto al opio, distinguiéndolas perfectamente de aquellas producidas por el alcohol. Más tarde, el mismo De Quincey aceptaría que: "El opio da y el opio quita. Derrota la costumbre regular del trabajo, pero crea espasmos de creación irregular. Arruina el poder natural de la Vida, pero desarrolla extraordinarios paroxismos de poder intermitente."

La traducción al francés de la obra de De Quincey, por Beaudelaire en 1824, provoca reacciones similares entre algunos intelectuales, como Teófilo Gautier, Alejandro Dumas, el mismo Beaudelaire, ahora compartidas con sus colegas ingleses Edgar Allan Poe, Elizabeth Browning y Samuel Taylor Coleridge, entre otros. Todos ellos desarrollaron una adicción al opio, todos ellos sufrieron terribles episodios de lasitud para crear, largos y dolorosos periodos de inhibición de su actividad artística.

Mucho se habló en aquel entonces, y quizás sea útil recordar ahora, en estos tiempos del narcotráfico, de la oprobiosa Guerra del Opio entre China e Inglaterra. El "descubrimiento" del placer de fumar fue descubierto por los chinos a partir de la llegada del tabaco a principios del siglo XVII. Fumar se convirtió casi en epidemia para 1644, año en que el emperador prohibió fumar tabaco, bajo pena de muerte por estrangulamiento. No se sabe si los chinos, conociendo desde hacía casi 700 años las propiedades del opio, comenzaron a mezclarlo en sus pipas con el tabaco, y poco a poco lo sustituyeron totalmente con el exudado de amapola. El hecho es que para 1729, el

gobierno chino dictaba la primera ley que prohibía fumar opio. A partir de este momento empezó el contrabando desde la India, donde el cultivo de la amapola era legal. Los ingleses, bajo la supervisión de la Compañía Británica de las Indias Orientales (que luego sería el gobierno Británico de la India), obtenían grandes beneficios económicos de este comercio. Las toneladas de té que sacaban los ingleses de China a través del puerto de Cantón, única salida permitida por el gobierno chino es ese momento, eran pagadas con parte de los beneficios obtenidos del contrabando del opio. Cien años después de promulgada esta prohibición, entraba por Cantón cien veces más opio que antes.

En 1839, el gobierno chino envió a un procurador para resolver de una vez por todas el problema del contrabando de opio. A pesar de las jugosas ofertas de soborno, el comisionado Lin TseHsu decomisó todo el opio de Cantón (equivalente a unos seis millones de dólares de la época) y lo destruyó. Diez meses después, la armada inglesa atacaba China y dos años más tarde ocupaba Peltín. Por medio del tratado de Nanking, en 1942, los vencedores obtuvieron la isla de Hong Kong, la apertura de cinco puertos y los seis millones de dólares del opio de Cantón. A pesar de que todo el mundo, incluidos los ingleses, sabía de la inmoralidad de este comercio, no fue sino hasta 1913 cuando éste terminó.

A partir de entonces, algunos hechos ocurridos resultaron significativos para la historia de la evolución de la adicción a los opioides: el aislamiento, por Sertürner, de la morfina, en 1806, alcaloide que resultó lo veces más potente que el opio; el aislamiento de la codeína en 1832, y finalmente, el perfeccionamiento de la jeringa hipodérmica, por Alexander Wood, en 1853. Paradójicamente, este descubrimiento fue motivado por la necesidad de reducir la incidencia de la adicción al opio, pues se pensaba que si se introducía directamente la droga en la sangre, el riesgo de producir dependencia disminuiría. Agréguense unas cuantas guerras: la Guerra de Secesión (1861-1865), la Guerra prusiano-austriaca (1866) y la Guerra franco-prusiana (1870), y en los EUA la importación de miles de trabajadores chinos, los cuales trajeron consigo la costumbre de fumar opio, y se tienen entonces todos los ingredientes necesarios para lograr que hacia finales del siglo se contara con más de un millón de adictos a la morfina. La historia era siempre la misma: el médico militar inyectaba morfina a soldados heridos a diestra y siniestra y a dosis elevadas. En esas circunstancias, lo que contaba era aliviar el dolor lo antes posible. Resulta anecdótico que la misma situación se repetiría, 100 años después, en Vietnam.

En 1874 se sintetizó la heroína, morfina a la cual se adicionaron dos grupos acetilo, y gracias a esta modificación química resultó más potente.

Hasta 1914 la morfina y el opio eran legales en los EUA y sus derivados los recetaban frecuentemente los médicos, fuera para el dolor, la diarrea, la angustia e incluso para tratar el alcoholismo. Hasta ese año, cualquier ama de casa podía ordenar morfina o codeína por correo, consumirla frecuentemente por vía oral, y hacer una vida normal.

(Los efectos farmacológicos de los opioides fueron revisados en detalle en el capítulo X. Abordaremos aquí los relacionados con su abuso.)

Los opioides producen todos los componentes de un estado de adicción típico, antes descritos: compulsión por autoadministrárselos (dependencia psíquica), tolerancia, dependencia física, y síndrome de abstinencia característico cuando se suspenden bruscamente.

La dependencia psíquica se relaciona con las propiedades reforzadoras de los opioides: positivas al principio (los efectos placenteros) negativas después (evitar la aparición del síndrome de abstinencia). La influencia del ritual de inyección de la morfina desempeña un papel fundamental en la dependencia psíquica del adicto. Algunos lo llaman el "hábito de la aguja", aunque en animales se ha visto que no sólo el piquete participa en el efecto. Dos interesantes experimentos nos ofrecen las pruebas.

En uno de ellos se investigaba el efecto de un antagonista de narcóticos el cual se administraba a todos los sujetos. A éstos se les dividió en tres grupos: uno de ellos se inyectaba solución salina, otro de ellos se administraba una dosis baja de morfina, y el otro grupo se inyectaba una dosis elevada. Para hacer que los voluntarios se sintieran en confianza se trataron de recrear las condiciones de la administración habitual, en la que el adicto se inyecta la droga en un baño. Así, se acondicionó un baño donde los morfinómanos, usando su propio equipo y ritual, se inyectaban una de las tres soluciones.

Al principio, todos ellos reportaban efectos placenteros, a pesar de estar bajo los efectos del antagonista. Fue sólo

después de tres a cinco sesiones cuando empezaron los reportes subjetivos de ausencia de efectos. Un sujeto, sin embargo, mostraba los efectos típicos de los opiáceos, ¡incluyendo la característica constricción pupilar! hasta la sesión 26, a pesar de que pertenecía al grupo que se inyectaba solución salina. Estos experimentos demostraban que el cerebro es capaz de reproducir cualquier estado producido por drogas, en ausencia de ellas. El dicho: "Nos ponemos como queremos", tendría que ver con ello, y se aplicaría también a cualquier estado de ánimo.

El otro experimento fue realizado en ratas de laboratorio: a un grupo se les inyectaba la misma cantidad de morfina, a la misma hora, en el mismo lugar, por el mismo investigador, durante varios días, evaluándose el efecto del opioide por medio de una prueba de analgesia, que consiste en medir el tiempo que la rata tarda en reaccionar al contacto con una placa caliente. Como era de esperarse, este tiempo fue acortándose a medida que las inyecciones se sucedían. Si al principio la rata toleraba el calor durante 10 segundos, la segunda semana era de ocho, la tercera de cinco y así sucesivamente. Es decir, el animal fue desarrollando tolerancia al efecto analgésico de la morfina.

Una vez que se alcanzó este estado, los investigadores cambiaron bruscamente el ritual de administración: las ratas eran inyectadas en otro cuarto, con otra luz, en otra mesa, después de transportarlas en un carrito, etc. Se volvió entonces a inyectar la misma dosis de morfina a la cual los animales se habían vuelto tolerantes y ¡la tolerancia había desaparecido! es decir, el efecto analgésico inicial volvió a aparecer.

Otro experimento que hace pensar es el realizado en una clínica inglesa para el tratamiento de pacientes con cáncer terminal. Allí, se les permitía a los pacientes administrarse opio, en forma de láudano, a placer. Cada uno de ellos podía servirse las veces que quisiera, la dosis que quisiera, con la frecuencia que quisiera. Se observó que los enfermos empezaban a aumentar la dosis progresivamente, pero después de un tiempo la gran mayoría de ellos se estacionaba en una cierta cantidad y frecuencia de administración, y mantenían estos niveles por largo tiempo. Nos preguntamos entonces hasta dónde puede desarrollarse la tolerancia y dependencia a estos fármacos. Resulta claro que el componente motivacional es fundamental, particularmente en el caso del ser humano. Por lo mismo, resulta difícil comparar poblaciones de adictos en los que las condiciones sociales son distintas, y por ello, los patrones de abuso también cambian. El heroinómano que vemos en las películas de Hollywood no es el mismo que se inyecta en Praga, en Moscú o en México. Sin embargo, todos ellos comparten los mismos riesgos: los ligados a los opiáceos mismos (sobredosis y muerte por depresión respiratoria) y los relacionados con el uso repetido, más frecuentes y potencialmente fatales: infecciones, que van desde simples abscesos en el sitio de la inyección, al SIDA y a la hepatitis por el uso de agujas contaminadas (desgraciadamente, parte del ritual del adicto es compartir jeringas).

Otro peligro que ha aparecido recientemente es el de las "drogas hechas a la medida". Son derivados químicos de opioides o de otros analgésicos, fabricados en laboratorios clandestinos, que intentan sintetizar drogas que tengan los mismos efectos que los opioides pero que sean diferentes en su estructura química. De esta manera, buscan evadir la ley, la cual no impide expresamente el uso de sustancias nuevas. El ilícito es de otra dimensión.

Así, en el área de San José, California, apareció a principios de los años 80 una epidemia de casos de parkinsonismo grave en sujetos demasiado jóvenes como para corresponder a los casos clásicos de la enfermedad de Parkinson (véase el capítulo XIV), a pesar de que todos mostraban rigidez, temblor y disminución de los movimientos. Todos ellos se parecían en la edad, en las condiciones de aparición de los síntomas, en el área donde vivían, y extrañamente, en su adicción a la morfina. Después de un interrogatorio cuidadoso se detectó que todos habían comprado un polvo que suponían era heroína, al mismo vendedor. Después de mucho buscar se pudo obtener una muestra de dicho polvo, el metilfeniltetrahidropiridina el cual se identificó por las siglas MPTP, y que resultó un derivado de la meperidina, analgésico narcótico semisintético. Se empezó a buscar información sobre este compuesto, y se descubrió que en la biblioteca de la Universidad de Stanford, localizada en la misma área que San José, al sur de la bahía de San Francisco, faltaban justamente todos los artículos y capítulos relacionados con el MPTP. Evidentemente, quien había sintetizado la sustancia era un profesional que había seguido los mismos pasos que los investigadores, pero meses antes, y había recortado cuidadosamente todo la información relevante a la síntesis de esta sustancia.

El estudio de estos sujetos, así como la inyección de MPTP en animales, mostraron que los sujetos se comportaban como típicos parkinsonianos, pues el tratamiento con L-DOPA (véase el capítulo XIV) aliviaba los síntomas casi en forma inmediata, y que la sustancia era extremadamente tóxica para las neuronas de la sustancia negra, región del cerebro donde se concentran neuronas dopaminérgicas. El daño es usualmente irreversible.

Estos riesgos los comparten los consumidores de todas las drogas ilegales: no se puede asegurar ni la composición de lo que compran, ni su cantidad, ni su pureza. Ellos pagan cierta cantidad por "una bolsita", una ampolleta, una cápsula o un carrujo, sin saber lo que hay dentro, ni con qué está mezclado.

La dependencia a los opioides puede presentarse no sólo con morfina, heroína y codeína, sino también con sus derivados semísintéticos: metadona, hidromorfona, levorfanol, elixir paregórico, meperidina, pentazocina, fentanyl, etc. Los efectos farmacológicos son cualitativamente los mismos, y el cuadro de sobredosis también. Es fácil identificar la intoxicación por la depresión respiratoria, el estado estuporoso o de somnolencia extrema, y en casos graves, dilatación pupilar.

Los narcóticos son el único grupo de sustancias de abuso que cuentan con su antagonista específico, la naloxona. Su administración puede revertir un cuadro de intoxicación con opiáceos casi en forma inmediata, o inducir un síndrome de abstinencia en adictos. Los efectos son de corta duración, por lo que es necesario vigilar al paciente de cerca, para detectar la reaparición de los síntomas de intoxicación y repetir la administración del antagonista. También se administra a recién nacidos de una madre que recibió opioides durante el parto, para contrarrestar la depresión respiratoria.

Más recientemente se ha ensayado la clonidina —agente antíhipertensivo con acción sobre los receptores alfa adrenérgicos— y la harmalina y la ibogaína— alcaloides psicoactivos proveniente de plantas africanas— para tratar el síndrome de abstinencia por opioides, con cierto éxito.

En esta obra no podemos abordar con el detalle que quisiéramos los tratamientos específicos o las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad. Ellas dependen del país, de la sociedad, del momento histórico e individual, de factores familiares, etcétera.

# XXVII. SOLVENTES E INHALANTES

EN MÉXICO, el principal problema de abuso de drogas es el de los inhalantes. Se encuentra en el ámbito laboral, lo cual no es nada trivial, pues implica a miles de trabajadores de la industria petrolera, la química, las imprentas, las gasolineras, a los pintores, carpinteros, zapateros, etc., pero de manera preocupante, es un problema que adquiere características dramáticas en la población más afectada, la de niños y jóvenes, la vasta mayoría, de clases desfavorecidas. Independientemente del país o continente donde se haya realizado el estudio, las conclusiones apuntan siempre hacia la misma dirección: el origen más probable del inhalador es de las clases marginadas, aquellas donde la pobreza, la falta de educación y de oportunidades es endémica, allí donde las familias se encuentran desmembradas o inexistentes, allí donde la solidaridad es más bien complicidad con otros que corren la misma suerte.

El término *inhalantes* se refiere al grupo de sustancias psicoactivas que se definen más por su modo de administración que por su mecanismo de acción o farmacología. Excluyendo a otras sustancias que también se inhalan como el tabaco, la mariguana, el opio o la cocaína, aquí se incluye más bien a un grupo de sustancias volátiles (esto quiere decir que su punto de ebullición es bajo, o en otras palabras, "hierven" a temperatura ambiente) que se utilizan para alterar el estado mental y que rara vez se administran por otra vía que no sea la inhalación. De acuerdo con esta definición se han establecido varias categorías de sustancias:

*a*) Gases anestésicos de uso médico: éter, cloroformo, halotano, óxido nitroso;

*b*) Solventes industriales o domésticos, incluyendo los adelgazadores (*thinners*) de pintura o solventes, los desengrasadores y los solventes de los pegamentos;

*c*) Los solventes contenidos en artículos de papelería o de arte, como los líquidos correctores o los solventes de los plumones;

*d*) Gases usados en la casa o la industria, como el gas para encendedores, los *sprays* de crema batida o los usados para limpiar circuitos electrónicos o los gases para rellenar refrigeradores;

*e*) Los aerosoles domésticos para aplicar pintura, fijadores para el cabello, protectores de tela, etc., y

*f*) Los nitritos alifáticos (medicamentos vasodilatadores).

En el cuadro XXVII.I se indican los principales agentes inhalantes y las sustancias que contienen.

Uno de los grandes problemas de los inhalantes es que se encuentran en numerosos productos para el hogar, la escuela, la industria, las papelerías, las tlapalerías, etc., y que se pueden adquirir fácilmente, legalmente (aunque la legislación al respecto está cambiando) y son relativamente baratos. Como muchas otras sustancias, la motivación para su uso cambia de acuerdo con el grupo social que las utiliza: ya sea para combatir el aburrimiento en las clases acomodadas, o para quitar el hambre, entre las clases desposeídas. Por supuesto, no podemos eliminar el componente placentero en todas ellas, indicando que el sustrato sobre el cual actúan —el sistema nervioso— es similar en todos los individuos.

A pesar de la multiplicidad de inhalantes, no todos ellos tienen los mismos efectos, particularmente en lo que se refiere a su toxicidad: algunos solventes son tóxicos para el hígado (clorohidrocarburos), otros para el riñón (tolueno), otros para los nervios periféricos (hexano), otros para la sangre (benzeno) y otros para el sistema nervioso (tolueno). Por ello, es preciso distinguirlos e identificar al agente responsable del cuadro de abuso.

No sabemos aún cómo actúan estas sustancias. Sus características fisicoquímicas, particularmente las de alta solubilidad en grasas y pequeño tamaño, hacen que después de inhaladas se distribuyan ampliamente en todo el cuerpo, y atraviesen las membranas de todo tipo de células. No existen pruebas de que actúen con receptores específicos, sino más bien con varios tipos de ellos.

**CUADRO XXVII.I. :** ***Sustancias químicas presentes en los inhalantes.***

| | |
|---|---|
| ADHESIVOS | |
| Pegamentos | Tolueno, acetato de etilo, acetona, varias cetonas |
| Cementos especiales | Tricloroetileno, tetracloroetileno |
| AEROSOLES | |
| *Sprays* de pintura | Butano, propano, fluorocarburos, tolueno, hidrocarburos |
| *Sprays* para el cabello | Butano, propano, clorofluorocarburos, (CFC) |
| Desodorantes, odorizantes del aire | Butano, propano, CFC |
| *Sprays* analgésicos | CFC |
| *Sprays* para el asma | CFC |
| *Sprays* para las telas | Butano, tricloroetano |
| Limpiadores de computadoras | Dimetil éter, hidrofluorocarburos |
| ANESTÉSICOS | |
| Gaseosos | Óxido nitroso |
| Líquidos | Halotano, enfluorano |
| Locales | Cloruro de etilo |
| SOLVENTES | |
| Removedor de barniz de uñas | Acetona, acetato de etilo |
| Removedor de pintura | Tolueno, cloruro de metileno, acetona, acetato de etilo |
| Adelgazador (*thinner*) de pintura | Destilados del petróleo, ésteres, acetona |
| Líquido corrector y *thinner* | Tricloroetileno, trocloroetano |
| Gas o líquido de encendedor | Butano, isopropano |
| Extinguidor de fuego | Bromoclorodifluorometano |
| LIMPIADORES | |
| Desmanchadores | Xileno, destilados del petróleo, clorohidrocarburos |
| Lavado "en seco" | Tetracloroetileno, tricloroetano |
| Desengrasadores | Tetracloroetileno, tricloroetano, trocloroetileno |

El efecto agudo de la intoxicación con solventes es semejante a una borrachera: el sujeto muestra una excitación inicial que se convierte en desinhibición, con una sensación de ligereza, euforia y agitación. Cuando la dosis

aumenta se puede observar ataxia, disminución de los reflejos, mareo y desorientación. En casos de intoxicación severa se produce debilidad muscular, alteraciones del lenguaje, nistagmus (los ojos oscilan en forma involuntaria), delirio y ocasionalmente alucinaciones con conductas francamente alteradas. Algunas horas después, el sujeto puede despertarse con una especie de "cruda": dolor de cabeza, letargo, incoordinación muscular, desorientación, etcétera.

El cuadro dependerá del solvente en particular, aunque frecuentemente los sujetos se administran mezclas de ellos, que hace casi imposible adjudicar la intoxicación a un solo agente. Esta interacción de solventes es significativa, no sólo porque la mezcla puede dar efectos mayores que los producidos por las sustancias aisladas, sino también porque pueden producirse metabolitos activos o cuya presencia potencie a otros. Por ejemplo, el hexano produce dos metabolitos: la metilbutilcetona (MBC) y la metiletilcetona.(MEC). Sola esta última no es tóxica, pero combinada con la MBC o el hexano mismo, potencia el efecto de aquéllos.

A pesar de que los inhalantes no produzcan tolerancia o dependencia física, sí causan una amplia variedad de efectos tóxicos. En general, y a nivel neurológico, éstos son de carácter difuso en sus manifestaciones, no muestran alteraciones focales, de manera que pueden confundirse con trastornos metabólicos, degenerativos, nutricionales o desmielinizantes, que también son difusos. Además, el daño es difícil de detectar, aún con las técnicas modernas de imagenología (véase el capítulo 1), como la tomografía computarizada, estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa o resonancia magnética nuclear.

Los efectos asociados, sea a la intoxicación aguda severa o a la crónica leve con solventes orgánicos, son en general reversibles. Los daños graves e irreversibles ocurren usualmente en casos de intoxicación severa (concentraciones varios cientos de veces más altas que las existentes en un medio laboral) que se da durante largo tiempo, condiciones que sólo se presentan en el contexto del abuso de drogas. Algunas de las manifestaciones del daño neurológico pueden ser parcialmente reversibles cuando se suspende la inhalación y éstas concluyen al interrumpir la administración. Es decir, si el sujeto deja de inhalar, la toxicidad se interrumpe y no avanza más.

Los principales síndromes neurológicos producidos por los solventes orgánicos son los siguientes:

*a*) Encefalopatía: aguda o crónica, dependiendo del nivel y tiempo del consumo;

*b*) Ataxia cerebelosa: manifestada básicamente por trastornos del equilibrio y de los movimientos oculares;

*c*) Neuropatía periférica: los nervios de las extremidades degeneran a partir de la periferia, en dirección del centro (axonopatía distal); se observa pérdida de la sensibilidad, sin dolor;

*d*) Neuropatía craneal: con afectación de los nervios trigémino y facial;

*e*) Parkinsonismo;

*f*) Pérdida de visión (neuropatía óptica);

*g*) Alteraciones multifocales: demencia, ataxia, espasticidad, disfunción de estructuras del tallo cerebral, etcétera.

La gravedad de estas alteraciones dependerá, como ya dijimos, de la intensidad del abuso, es decir: *I*) el tiempo que se lleva inhalando, *2*) el o los solventes utilizados, y *3*) la dosis (frecuencia y cantidad) del inhalante.

El pronóstico de recuperación depende directamente de la gravedad del déficit neurológico hasta el momento de la suspensión del solvente. En casos severos, la recuperación puede tomar varios años.

Mucho se ha discutido si la exposición ocupacional crónica (varios años) a solventes orgánicos produce o no daños irreversibles. Se ha alegado que esta toxicidad sólo se ha reportado en países escandinavos, donde existe un seguro de empleo para estos casos y se reconoce como riesgo profesional, por lo que se argumenta que se ha exagerado este diagnóstico. Al cuadro se le ha llamado síndrome psicoorgánico, e incluye: cambios de la personalidad, pérdida de la memoria, fatiga, depresión, pérdida del interés en las actividades diarias, dolores de cabeza, insomnio, dificultad para concentrarse y pérdida de la iniciativa. Otros autores opinan que no existen pruebas que demuestren la irreversibilidad de los daños neurotóxicos, sean centrales o periféricos. Lo que no puede negarse es que el obrero que trabaja en un ambiente donde los solventes orgánicos están presentes

continuamente es más susceptible de caer en el abuso que individuos que no están expuestos a estas sustancias.

Veamos ahora los problemas asociados a los solventes principales. Habíamos mencionado algunos de los problemas tóxicos ligados al hexano y su metabolito activo, la MBC, consistentes generalmente en daño a nervios periféricos (polineuropatía periférica). Los reportes de alteraciones del SNC, aunque existentes, son más raros. El *hexano* se utiliza frecuentemente en la impresión de productos laminados, la extracción de aceites vegetales, como disolvente en la manufactura de plásticos y hules, en el terminado de muebles, como solvente en laboratorios de bioquímica y como solvente para pegamentos y adhesivos.

El *tolueno* es uno de los solventes más frecuentemente utilizados. Se emplea como adelgazador de pintura o lacas, como agente limpiador y secador en la industria del hule y de la madera, así como en la industria química y del petróleo. Es uno de los principales componentes de lacas, pinturas, pegamentos, adhesivos, tintas y líquidos limpiadores. De todos los solventes, el tolueno exhibe el mayor potencial de abuso.

En 1961 se reportó el primer paciente con alteraciones neurológicas persistentes por la inhalación crónica de tolueno; desde entonces, estos reportes se han multiplicado. Entre los problemas detectados más frecuentes están: las disfunciones cognoscitivas, ataxia cerebelosa, neuropatía óptica, pérdida de la audición, alteraciones del equilibrio, etc. Estos cuadros indican que el SNC es particularmente vulnerable a los efectos tóxicos del tolueno.

Algunos autores opinan que la mayoría de estas alteraciones son reversibles, pero depende de la población estudiada y los factores de riesgo que ésta presenta. Las consecuencias a largo plazo del abuso de solventes no son las mismas en una población que se nutre adecuadamente y que no padece otras patologías a la que padece desnutrición crónica y se encuentra sujeta a constantes infecciones gastrointestinales o respiratorias crónicas, además del abuso frecuente de otras drogas.

Los estudios electrofisiológicos, en particular el análisis de los potenciales auditivos provocados del tallo cerebral (el registro de la respuesta eléctrica a la estimulación auditiva), parecen ser mas sensibles para detectar daño orgánico en estos sujetos. Los estudios tomográficos o de resonancia magnética nuclear no han identificado de manera consistente los sitios del daño neurológico.

El *tricloroetileno* es un solvente orgánico utilizado extensamente para desgrasar metales, extraer aceites y grasas de productos vegetales, limpiar lentes de óptica y placas fotográficas, en pinturas y esmaltes, para lavado en seco, y como adhesivo en la industria del cuero. El peligro de utilizar este solvente se conoce desde hace más de 50 años; a pesar de ello, se utilizó durante algún tiempo como anestésico general, pero pronto se sustituyó por agentes más potentes para este fin.

La principal manifestación neurológica de su toxicidad es la neuropatía trigeminal, empezando con zonas de pérdida de sensación alrededor de los labios, y progresando hacia el resto de la cara. Se piensa que mucha de la neurotoxicidad del tricloroetileno se debe a uno de sus productos de descomposición, el *dicloroacetileno*.

El *cloruro de metileno* es otro solvente que se usa mucho para despintar, y desgrasar, en la manufactura de película fotográfica, como acarreador de pinturas en aerosol, en la industria textil y de plásticos y para la extracción de grasas y aceites esenciales.

El problema neurotoxicológico de este fármaco ocurre básicamente en un contexto de abuso, más que laboral. Como para otros solventes, el cloruro de metileno a altas concentraciones tiene propiedades depresoras del SNC, que pueden llegar rápidamente a la inconsciencia y la muerte. Como esta droga se metaboliza hacia monóxido de carbono, existe también el riesgo de alteraciones cerebrales por falta de oxígeno. En general, los efectos de la exposición a niveles intermedios de solventes pueden ser reversibles.

El *tricloroetano* se utiliza ampliamente en la industria para desgrasar y, aunque se han reportado casos de intoxicación que se asemejan a estados de asfixia cerebral, se le considera menos peligroso que los demás.

A pesar de que los inhalantes manifiestan su toxicidad más aparente a nivel del sistema nervioso, también otros órganos pueden verse afectados. Se han reportado varios casos de *daño renal* debido a abuso de solventes que han requerido hospitalización y estas alteraciones se han repetido cada vez que los sujetos retornaban al abuso de estas drogas. El equilibrio hidroelectrolítico se modifica, con acidosis metabólica por hiperdoremia (demasiado cloro en la sangre), hipocalemia e hipocalcemia (disminuye el potasio y el calcio). También se han identificado casos

de glomerulonefritis (inflamación y daño renal) en obreros que usan solventes. Los casos de trastornos renales en mujeres embarazadas que abusan de los solventes pueden ser particularmente difíciles de tratar.

En lo relativo al *hígado*, se sabe desde hace años que los clorohidrocarburos (tricloroetileno, cloroformo, halotano) pueden dañar este órgano — y también al riñón— produciendo hepatitis e incluso cáncer.

Muchas de las muertes causadas por sobredosis con inhalantes ocurren por alteraciones cardiacas, en particular fibrilación ventricular y paro cardiaco. Los fluorocarbonos pueden producir alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias), potencialmente peligrosas. En sujetos sensibles, el ejercicio y la adrenalina pueden exacerbar estos problemas.

A nivel de la sangre, algunos solventes pueden aumentar peligrosamente los niveles de carboxihemoglobina, forma anormal de hemoglobina que habíamos mencionado anteriormente, en el capítulo XXIV sobre el tabaco, como incapaz de transportar oxígeno. El benzeno que se haya en el *thiner*, removedores de barniz y en algunas gasolinas puede producir anemia y leucemia aguda.

Aunque no pertenezcan estrictamente al grupo de los solventes, mencionemos brevemente el grupo de los *nitritos* volátiles, el nitrito de amilo y el nitrito de butilo. Se trata de potentes vasodilatadores que se usaron mucho tiempo en casos de angina de pecho (cardiopatía isquémica) para tratar las crisis cardiacas. Ya no se usan para este fin porque existen otros vasodilatadores de administración y control más adecuados. Su indicación actual es sólo en algunos exámenes de laboratorio o en intoxicaciones por cianuro. Estas sustancias han sido objeto de abuso con fines sexuales, buscando su efecto vasodilatador, dado a través de la relajación del músculo liso. Son ampolletas que el usuario rompe para inhalar su contenido, buscando el momento próximo al orgasmo.

Los nitritos producen dependencia no sólo por estos efectos, sino también porque reducen las sensaciones de fatiga, molestia y depresión. Además de este peligro, la toxicidad de los nitritos se manifiesta peligrosamente en la sangre, donde aumenta la cantidad de metahemoglobina, otra hemoglobina incapaz de acarrear oxígeno. En cardiópatas, los nitritos usados en estas condiciones pueden ser fatales.

Los fenómenos tóxicos descritos hasta aquí no son los únicos, e incluso podrían representar sólo una mínima parte de la patología asociada al abuso de solventes. En ocasiones, el método científico "clásico" de tratar de aislar las variables para poder estudiarlas, da resultados que tienen poco que ver con los fenómenos naturales, y particularmente con los sociales, que se quiere, en última instancia, explicar. El caso del sujeto que abusa de los solventes es ilustrativo. En nuestro medio urbano, está representado por el joven, o hasta niño, que vive en la calle, que se gana la vida como puede, que está subalimentado, que ha padecido infecciones de todo tipo y continuamente, y que además consume alcohol, mariguana o lo que se le presenta. ¿Cómo distinguir entonces la patología producida por esta compleja combinación de drogas y circunstancias (es decir, las variables)?

Lo único que podemos decir hasta ahora es que los estudios controlados han mostrado pruebas claras del daño orgánico producido por los inhalantes, y esto nos indica los peligros mínimos de los solventes. El hecho de consumirlos en las condiciones que mencionábamos agrava estos daños.

En el capítulo de inhalantes también habría que incluir el "abuso de contaminantes atmosféricos" que los habitantes de las grandes ciudades, y en primer lugar la ciudad de México, practican todos los días. Decimos abuso por las cantidades que estos citadinos se autoadministran diariamente, y son claramente excesivas. Por supuesto, existen diferencias fundamentales que la excluye de la clasificación de "adicción", y es que esta autoadministración es completamente involuntaria, que no induce efectos placenteros y que tampoco ayuda a "escapar de la realidad" (nadie se escapa, sólo se cambia). A menos de portar una escafandra y tanques de oxígeno, nadie la puede evitar. No podemos tratar aquí el problema de la toxicidad del *smog*; preferimos dejarlo a un ecólogo o científico social.

El caso del abuso de drogas que se pueden adquirir libremente en cualquier farmacia o supermercado tampoco puede ser analizado en detalle aquí. Sí debemos mencionar que existe, que está aumentando, que se produce con todo tipo de fármacos: analgésicos, antiácidos, vitaminas, etc., y que es un problema de educación de la población, de toxicidad frecuente, así como de regulación sanitaria.

El tratamiento del abuso de drogas merecería un capítulo aparte, pero resultaría discordante con el afán de esta obra. El elemento fundamental es la voluntad del sujeto, su motivación y convencimiento para tratarse. Esto no

puede lograrse sin que reconozca su problema. Mientras crea que éste se encuentra fuera de él, mientras piense que sólo le sucede a otros, la rehabilitación no podrá iniciarse.

Fuera de los procedimientos utilizados en casos de intoxicación aguda, que se incluyen en el Apéndice, al final de la obra, existen varios enfoques para tratar de evitar, primero los síndromes de abstinencia, y después, las recaídas. Algunos de ellos utilizan la misma droga a dosis decrecientes u otras drogas, sea para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia, o para el alivio sintomático de la supresión: analgésicos, sedantes, ansiolíticos, etc. Otros tratamientos se centran en procedimientos conductuales, como el condicionamiento, el reforzamiento positivo o negativo, la psicoterapia (individual o de grupo), etc. Existen instancias gubernamentales que pueden ayudar al adicto que busca rehabilitarse.

# APÉNDICE. ¿QUE HACER EN CASOS DE INTOXICACIÓN?

EN CUALQUIER CASO DE SOBREDOSIS, lo mejor es llamar a un médico o algún servicio médico de emergencia. Sin embargo, hay ocasiones en que no hay tiempo para hacerlo, o no se cuenta con las facilidades para ello (p. ejem., un teléfono), o simplemente no se quiere intervenir por cuestiones personales. En esta situación no podemos intentar reemplazar al personal que debe encargarse de estos casos, pero hay información que puede ser útil para limitar los daños, o incluso salvar una vida.

Antes de cualquier cosa es necesario verificar el estado de las funciones vitales: la respiración, la circulación y la temperatura, particularmente cuando el sujeto está inconsciente.

Una de las primeras cosas que hay que hacer es localizar el origen del cuadro, tratar de averiguar si se debe a drogas o a alguna enfermedad previa. Hay signos de patología que son comunes a varias condiciones y cuando se manifiestan, no podemos asegurar el origen. Podemos ver al sujeto inconsciente y no saber si se dio un golpe, si tuvo una crisis convulsiva, si padeció una crisis cardiaca o si tiene un coma diabético. Si se sospecha intoxicación, es deseable identificar la o las drogas responsables. Hay que buscar alrededor frascos vacíos, de qué son, preguntar a los amigos o vecinos si saben de qué sustancia se trata o si por el contrario, es un síndrome de abstinencia, si el paciente es un adicto, o es una crisis ocasionada por una enfermedad preexistente como hipertensión arterial, epilepsia, etcétera.

Frecuentemente se observa un estado confusional. Es necesario distinguir si éste proviene de una condición psiquiátrica u orgánica (así se designan aquellas situaciones en las que podemos identificar un daño estructural o de origen químico —metabólico o tóxico—demostrable).

En el cuadro A.I se muestran algunas características de estos dos tipos de manifestaciones.

**CUADRO A.I.** ***Estados confusionales***.

| *Característica* | *Origen psiquiátrico* | *Origen orgánico* |
|---|---|---|
| Inicio | Insidioso | Brusco |
| Antecedentes familiares | Usualmente presentes | Raros |
| Edad | Adulto joven | Cualquiera |
| Signos vitales | Intactos | alterados |
| Estado mental | Orientado | Desorientado |
| Memoria | Buena | Pobre |
| Signos neurológicos | Ausentes | presentes |
| Estado de conciencia | Normal | Somnolencia |
| Alucinaciones | Auditivas | Visuales o táctiles |

Como para los estados confusionales, lo mismo se aplica a los casos de agresividad y violencia: éstos pueden tener origen psiquiátrico u orgánico. En el último caso, puede ser una enfermedad o una intoxicación por drogas. En la mayoría de los casos (del 30 al 40%) las crisis de violencia suceden en pacientes psiquiátricos. Si ocurren, hay que tratar de hablar con el sujeto, de tranquilizarlo, de darle seguridad de que no corre peligro, quizás ofrecerle un vaso con agua o algún otro gesto amigable. Sólo en caso necesario se puede requerir la restricción física o farmacológica.

Valga la redundancia, todos los casos de sobredosis ocurren por niveles excesivos del fármaco en la sangre, por lo que las únicas dos formas de contrarrestar efectivamente estos efectos son dos: actuar a nivel del sitio de acción de la droga, o sea, su receptor, o modificar su cinética en el cuerpo (véase la Segunda Parte). De esta manera, podemos administrar un antídoto —cuando exista— y así actuaremos en el receptor, o tratar de que la droga no se absorba o que se elimine más rápido, actuando entonces sobre el movimiento (cinética) del fármaco en los diferentes compartimientos corporales. Cuando no se pueden lograr ninguno de estos dos objetivos, entonces se requiere dar medidas de apoyo y tratar los síntomas, hasta que la concentración del fármaco disminuya espontáneamente por abajo de los niveles tóxicos.

El primer caso, el del antídoto, sólo existe para los narcóticos opioides: la naloxona, cuya inyección revierte el efecto depresor rápidamente, aunque tenga que administrarse repetidamente hasta que la depresión respiratoria desaparezca. Como para todos los fármacos, es preciso tener cuidado al administrarla, particularmente en adictos crónicos a opiáceos, pues se puede inducir un síndrome de abstinencia.

Cuando no se cuente con un antídoto — la mayoría de los casos— entonces hay que intentar disminuir la absorción o acelerar la eliminación del fármaco. Si la droga se ha ingerido antes de que hayan transcurrido de 45 a 60 minutos y el paciente no ha perdido la consciencia, entonces debe intentarse inducir el vómito y evitar que el sujeto se duerma, manteniendo la temperatura corporal. La maniobra de inducir el vómito *no* debe intentarse cuando se sospeche que el paciente ha ingerido sustancias irritantes, como solventes, detergentes o sustancias cáusticas, esto podría agravar la irritación del esófago o se corre el riesgo de que el paciente aspire parte del contenido gástrico. También es riesgoso intentar inducir el vómito cuando hay convulsiones.

En ocasiones es necesario el lavado gástrico que, sólo lo realizan en hospitales, donde existe el material adecuado, y se puede intentar la diálisis, procedimiento hospitalario también, que consiste en inyectar líquido en la cavidad abdominal, para arrastrar consigo el fármaco, y después drenarlo al exterior.

Trataremos de dar aquí algunos elementos que sirvan para la identificación de la causa probable del accidente.

**SIGNOS GENERALES DE INTOXICACIÓN**

La apariencia general puede ser de utilidad para identificar al agente responsable, sin embargo, un mismo cuadro puede ser producido por varias drogas. Por ejemplo, se puede apreciar un cuadro de pánico con anfetaminas, alucinógenos, fenciclidina, cocaína y mariguana, o agresividad en las fases iniciales de la intoxicación por barbitúricos o alcohol, pero rara vez con opioides. El sujeto puede estar extremadamente calmado, desconectado del medio, y entonces se puede pensar en barbitúricos, heroína, alucinógenos o la abstinencia de anfetaminas.

Las convulsiones no proporcionan muchos datos acerca del agente responsable, por lo que es útil averiguar si el paciente es epiléptico. El pulso (frecuencia cardiaca) es relativamente inespecífico, pues muchas drogas lo alteran sea por lentificación (bradicardia) o por la inducción de irregularidades del ritmo (arritmias). Este puede ser un caso de emergencia, y si se llega al paro cardiaco es preciso aplicar medidas de resucitación (véase más adelante).

La respiración puede dar información valiosa: si se encuentra deprimida, podemos pensar en opioides, barbitúricos, ansiolíticos y otros sedantes o hipnóticos. El aliento también puede ser característico del tipo de droga.

En los ojos hay que examinar el diámetro de las pupilas. Si se encuentran contraídas (como un punto, probablemente sea una intoxicación por narcóticos opiáceos); si responden o no a la luz, o si se encuentran demasiado dilatadas. En este último caso se puede pensar en alucinógenos como los hongos alucinógenos, la mescalina o el LSD.

Si se observan las conjuntivas (el "blanco de los ojos") enrojecidas, puede tratarse de *Cannabis*, o si se observa en los ojos un movimiento continuo, pendular, puede tratarse de fenciclidina (PCP o polvo de ángel) o de barbitúricos.

En ocasiones es difícil saber si se está ante una emergencia o no. Los familiares del sujeto pueden pensar que hay peligro, mientras que los amigos pueden no creerlo. Dependiendo de qué droga se sospeche, podemos decir, en general, que si han pasado más de dos horas de la administración, y el individuo se encuentra despierto y hablando, y responde cuando se le habla, entonces no hay mucho de qué preocuparse. Lo único que hay que hacer

es tratar de calmarlo, portarse amigablemente y esperar. Este es el caso frecuente con algunos alucinógenos (el "mal viaje"), en los que el sujeto puede aparecer angustiado, paranoico y algo agitado. No se debe dejar solo al paciente, particularmente si tiene alteraciones de la percepción. Mucho se ha hablado de aquellos jóvenes que quedaron ciegos en un viaje de LSD por haberse quedado viendo el Sol, o el que brincó por el balcón pensando que podía volar.

Tratar de administrar otras drogas está contraindicado, con algunas excepciones. Muchos estudios han demostrado que es peor administrar fármacos con efectos contrarios (por ejemplo, dar estimulantes en casos de intoxicación por depresores) que simplemente dar tratamiento sintomático de apoyo. A una persona que está semiinconsciente o inconsciente es peligroso forzarla a que beba cualquier tipo de líquidos (café, té, leche, agua con sal): se puede provocar ahogamiento o que el líquido entre a los pulmones. Por la misma razón, no debe intentarse forzar el vómito en una persona en estas condiciones o, como decíamos, si ha pasado más de una hora de la ingestión del fármaco.

*Si la persona está consciente y puede obedecer órdenes*, se puede intentar que tome carbón activado (adquirible en farmacias), que servirá para absorber parte de la sobredosis de la droga. El viejo remedio de tortilla quemada, café fuerte y leche de magnesia no funciona. *En pacientes agresivos*, cuando todas las medidas para calmarlos han fallado, puede resultar necesario administrar neurolépticos, como el haloperidol. Una o dos inyecciones de 5 a 10 mg por vía intramuscular son, en general, suficientes para disminuir estos síntomas.

En casos de *intoxicación alcohólica*, la ayuda médica será necesaria si es que el sujeto mezcló con la bebida alguna droga depresora. En ese caso, el efecto depresor será potenciado con peligro de falla cardiorrespiratoria y nerviosa severa. Si no es el caso, sólo queda esperar a que "se le baje", evitar que la persona maneje un automóvil, y que no descienda su temperatura.

Si se sospecha intoxicación por alcohol de madera (metanol), hay que inducir el vómito y buscar ayuda médica lo antes posible pues existe riesgo de ceguera. Si el médico está lejos, después de que la persona haya vomitado hay que hacerla beber alcohol "normal", del que se tenga a mano (no *alcohol desnaturalizado*; es decir, no alcohol de uso externo o industrial), para hacer que el hígado metabolice éste y no el metanol, e impedir así que se forme el metabolito que puede dañar al nervio óptico. Esta medida puede salvar la vista, y hasta la vida. (Los aspectos médicos del síndrome de abstinencia alcohólica se mencionaron en la Quinta Parte).

La intoxicación por *depresores*, incluidos los barbitúricos y tranquilizantes, es bastante grave. Los efectos agudos deben tratarse como ya dijimos, con medidas de apoyo, como mantener la respiración, la presión arterial y la temperatura, mientras llega la ayuda médica. Sin embargo, el tratamiento de la adicción a estas sustancias, y del síndrome de abstinencia, es cuestión de especialistas. Recuérdense los problemas de tolerancia directa y cruzada que tienen estas sustancias, así como de su interacción con otras drogas, temas que tratamos en el capítulo XI y en la Quinta Parte. Mencionemos solamente que el cuadro de abstinencia es más grave que el de supresión de heroína, por el peligro de convulsiones y muerte. Cuando el cuadro se asocia al alcohol, la gravedad aumenta significativamente.

La intoxicación por *anfetaminas* también puede ser grave. El sujeto puede manifestar un estado de agitación tan severo que resulta difícil hacer que nos oiga; además, las anfetaminas pueden inducir paranoia y hasta crisis de psicosis, en las que el paciente no sólo no nos entiende, sino que hasta nos ve amenazadoramente. Es deseable buscar ayuda para que la persona se calme, mientras el efecto va desapareciendo. Si se detectan alteraciones del ritmo cardiaco, y el sujeto tiene antecedentes de problemas del corazón, es necesario llevarlo urgentemente a un servicio de emergencias médicas.

La persona que se encuentre en abstinencia de anfetaminas puede estar extremadamente deprimida, y tener ideas suicidas. En este caso, los problemas psíquicos son más graves que los físicos.

La intoxicación por *cocaína* es rara vez fatal, a menos que se trate de un enfermo del corazón. La aceleración de la temperatura, la frecuencia respiratoria y cardiaca y el aumento de la presión arterial ceden en poco tiempo.

La sobredosis de *mariguana* no acarrea peligros graves. Por supuesto, en todos los casos, la personalidad del sujeto es el factor determinante de las manifestaciones tóxicas. Si decimos que el cuadro de sobredosis con *Cannabis* no es grave, nos referimos a un individuo promedio. En casos de enfermos psiquiátricos es mucho más difícil predecir sus reacciones, y éstas pueden ser extremas.

La intoxicación por narcóticos *opioides* es usualmente seria, más aún si se combina con otras drogas depresoras (por la potenciación entre ellas). El sujeto está postrado, con poca reactividad a los estímulos externos, y con respiración extremadamente deprimida. Las pupilas están contraídas (miosis) y el pulso es débil. Si es necesario, deben practicarse medidas de resucitación, que se describe más adelante, mientras tanto puede administrarse la naloxona (Narcan®), el antagonista específico de opioides, a cargo de personal médico.

El tratamiento del síndrome de abstinencia producido por drogas opioides consiste en la supresión gradual de la droga, o por la administración de agentes cuya duración de acción es mas larga que la de la morfina o de la heroína, administrados a dosis no euforizantes, pero suficientes para evitar la aparición del síndrome de abstinencia. (Estos puntos se tocaron en los capítulos correspondientes capítulo XIX y Quinta Parte.)

El caso de la *fenciclidina* (PCP o polvo de ángel) es diferente. Dependiendo de la dosis puede haber un cuadro de depresión leve, con sensación de adormecimiento, ausencia de reacciones ante estímulos del medio, incoordinación muscular, mirada perdida, tendencia a adoptar la misma posición durante largo tiempo (catatonia), sudoración, enrojecimiento de la piel y aceleración del pulso, además de movimientos oscilatorios de los ojos. A dosis mayores, puede provocarse anestesia, depresión respiratoria, convulsiones y muerte.

En el caso del PCP no sirve de nada "ser comprensivo", porque la persona no responde a estímulos externos. No sirve hablarle o tratar de tranquilizarlo o de que siga instrucciones. Lo mejor es buscar ayuda particularmente con aquellos sujetos que muestran paranoia y agresividad, y esperar que el efecto desaparezca. En casos más severos, es preciso conseguir ayuda médica lo antes posible.

**ALGUNOS INDICIOS DE ABUSO DE DROGAS**

Es muy difícil generalizar, pero existe una serie de datos que pueden sugerir abuso de drogas de un sujeto, cuyos síntomas los reconocen más fácilmente los amigos o familiares. Entre ellos tenemos:

· Cambios bruscos en la rutina de asistencia al trabajo o la escuela, así como en la disciplina en ellos,

· Deterioro del aspecto físico,

· Cambios bruscos de estado de ánimo o crisis de mal humor,

· Conducta sospechosa de que se esconde algo,

· Empleo de lentes oscuros en momentos en que nadie los usa (dentro de la casa, por la noche),

· La asociación con otros sujetos conocidos por su empleo de drogas,

· Intentos frecuentes de conseguir dinero prestado de parientes o amigos,

· Robo de objetos que pueden ser fácilmente empeñados o vendidos,

· Uso de prendas de manga larga en clima caluroso,

· Desapariciones repentinas con diferentes pretextos: ir al baño, "olvidos" que requieren regresar a la casa, o al auto, etcétera,

· Aislamiento social y evitación de responsabilidades.

Además de estos síntomas, que pueden ser comunes a varias drogas, se pueden identificar algunos más específicos:

*Mariguana*

· Olor a hierba quemada en la ropa,

· Irritación de los ojos,

· El sujeto está más tranquilo que habitualmente.

*Inhalantes*

· Olor a solventes en la ropa o el aliento,

· Nariz congestionada,

· Irritación y ulceración alrededor de la boca,

· Ojos llorosos y brillantes,

· Somnolencia, lentitud de movimientos e incoordinación.

*Depresores*

· Aspecto de embriaguez, pero no huelen a alcohol,

· Movimientos incoordinados y torpes,

· Se quedan dormidos fácilmente en el trabajo o la escuela,

· Pérdida de interés en las actividades que antes le gustaban.

*Estimulantes*

· Puede haber dilatación pupilar,

· Actividad exagerada, irritabilidad, nerviosismo y a veces, agresividad,

· En el caso de anfetaminas: sequedad de boca y nariz, mal aliento,

· En el caso de cocaína inhalada: nariz congestionada, el sujeto aspira con fuerza continuamente para detener las secreciones,

· Enflaquecimiento y largos periodos en los que el sujeto no come ni duerme,

· Puede tener marcas de agujas, si es que la administración es con jeringa.

*Alucinógenos*

· Apariencia de soñador o en estado de trance ("pasado"),

· Puede pasar largo tiempo examinando algún objeto o viendo algo,

· Puede haber desorientación en el tiempo y espacio. Pueden aparecer crisis de pánico.

*Narcóticos*

· Marcas de aguja en los brazos o manos o enrojecimiento de la nariz si se está fumando,

· Bajo los efectos del opioide, letargo y somnolencia. El sujeto actúa con lentitud, a menos que esté buscando dinero o droga, en cuyo caso aparecerá excesivamente inquieto y nervioso, con prisa,

· Necesidad continua de dinero, más que para las otras drogas, para conseguirla.

*Fenciclidina (PCP)*

· Expresión de perplejidad, confusión o "cara en blanco", sin expresión,

· Mala coordinación muscular, como si estuviera ebrio pero sin oler a alcohol,

· Sudoración, enrojecimiento, salivación excesiva.

**TÉCNICAS DE RESUCITACIÓN CARDIORRESPIRATORIA**

Estas técnicas deben aprenderse y ensayarse con supervisión profesional. Cerca de nuestro domicilio existen hospitales o instituciones civiles que ofrecen este tipo de capacitación.

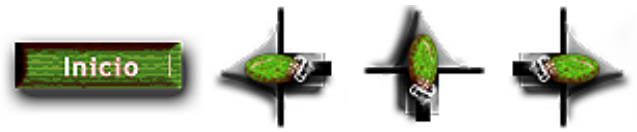
Antes de iniciar la respiración boca a boca, hay que verificar si la persona responde a la estimulación o no; *no debe moverse al sujeto*, por el peligro de agravar una posible lesión traumática, sobre todo de cuello o columna vertebral. Hay ocasiones en las que esta estimulación —tratar de levantar a la persona o darle "empujoncitos"— sólo completa el daño, al hacer que los huesos lesionen el sistema nervioso que ha quedado expuesto. Tratar de encontrar una persona que, mientras usted practica la resucitación, pueda correr a buscar ayuda. Después, si es posible descartar una lesión de columna o cuello, ponga a la persona boca arriba, verifique que su nariz o boca no estén obstruidos por la lengua o algún objeto (incluidas las dentaduras postizas) que es necesario remover; después tome el cuello del sujeto por abajo y, con la otra mano, empuje suavemente su frente hacia abajo, hasta que la barbilla apunte hacia arriba. Ponga la mejilla cerca de la boca del paciente para ver si respira, por lo menos, durante cinco segundos: el tórax sube y baja y se siente la respiración en la mejilla.

**FIGURA A.I.** ***Maniobras de resucitación. La técnica de resucitación cardiorespiratoria incluye la respiración de boca a boca y el masaje cardiaco. La primera se realiza extendiendo el cuello del paciente, cerrando los conductos nasales, y metiendo con fuerza el aire por la boca a través de un plástico protector cuando se cuente con él. El masaje cardiaco se hace colocando ambas manos sobre el esternón del paciente y oprimiéndolo una vez por segundo, cuya comprensión sea de 2 a 3 cm. Por cada cinco estimulaciones cardiacas se da una respiración asistida.***

Si no se observa o se siente la respiración es indispensable actuar rápido: sople aire hacia la boca de la víctima con fuerza, cuatro veces, apretando la nariz con los dedos índice y pulgar (o si es un niño, empujar el aire por la boca y nariz). Después, observe si estimuló la respiración espontánea. No espere más de cinco a ocho segundos. Siga con la respiración de boca a boca, al menos una vez cada cinco segundos. Verifique si existe pulso arterial. El más fácil de detectar es el de la arteria carótida, en el cuello, justo al lado de la manzana de Adán. Sienta si hay pulso o no. Si no lo percibe (¡sin asfixiar al paciente!), intente el masaje cardiaco. Ponga la palma de su mano sobre el esternón del paciente, y ayudándose con la otra mano, empuje fuertemente el esternón, para que éste se deprima unos 3 a 5 centímetros. Efectúe uno de estos masajes aproximadamente cada segundo, y cada cinco

segundos, la respiración boca a boca. Esté listo a voltear la cara del sujeto hacia un lado, en caso de vómito. Si no lo hace, existe el peligro de broncoaspiración (que aspire el vómito).

Continúe esta rutina hasta que llegue el auxilio. Parece simple, pero estas técnicas han salvado muchas vidas.



# BIBLIOGRAFÍA


## OBRAS GENERALES DE FARMACOLOGÍA

Avery, G. S. (comp.), *Drug treatment*, 2ª. ed., ADIS Press, Churchill, Livingstone, 1980.

Foster, R. W., B. Cox, *Basic pharmacology*, Butterworths, Londres, 1980.

Gilman, A. G., T. W. Rall, A. S. Nies, P. Tayler (comps.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 8ª ed., Pergamon Press, Nueva York, 1990.

Goldstein, A., L. Aronow y S. M. Kalman, *Farmacología*, 2ª ed., Limusa, México, 1978.

Holmstedt, B. y G. Liljestrand, *Readings in pharmacology*, Raven Press, Nueva York, 1981.

Levine, R. R., *Pharmacology. Drug actions and reactions*, 2ª ed., Little, Brown, Boston, 1988.

Melmon, K. L. y H. E. Morrelli (comps.), *Clinical pharmacology: basic principles in therapeutics*.2ª ed., Macmillan, Nueva York, 1978.

## OBRAS GENERALES DE NEUROCIENCIAS

Brailowsky, S., D. G. Stein y B. Will, *El cerebro averiado. Plasticidad cerebral y recuperación funcional*, CONACYT/Fondo de Cultura Económica, 1ª reimp., México, 1993.

Changeux, J. P, *Neuronal man*, Oxford University Press, Nueva York, 1985.

Cooper, J. R., F. E. Bloom y R. H. Roth, *The biochemical basis of neuropharmacology*, 6ª ed., Oxford University Press, Nueva York, 1991.

Díaz, J. L., *Psicobiología y conducta*, Fondo de Cultura Económica, México, 1989.

Kandel, E., J. H. Schwartz y T. M. Jessell (comps.), *Principles of neural science*, 3ª ed., Elsevier, Nueva York, 1991.

Lazorthes, G., *El cerebro y la mente*, CONACYT/Castell Mexicana, México, 1987.

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

Perazzo, R., *De cerebros, mentes y máquinas*, col. Ciencia hoy, Fondo de Cultura Económica, Buenos Aires, 1994.

Robert, J. M., *Entendamos nuestro cerebro*, Fondo de Cultura Económica, México, 1992.

Snyder, S. H., *Drugs and the brain*, Scientific American Books, Nueva York, 1986.

Tapia, R., *Las celulas de la mente*, col. La Ciencia desde México, vol. 30, 2ª reimp., Fondo de Cultura Económica, México, 1992.

## OBRAS GENERALES DE NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

Bradley, P. B., *Introduction to neuropharmacology*, Wright, Londres, 1989.

Keltner, N. L., D. G. Flotes, *Psychotropic drugs*, Mosby, St. Louis, 1993.

Ray, O. y C. Ksir, *Drugs, society and human behavior*, 6ª ed., Mosby, St. Louis, 1993.

Spiegel, R., *Psychopharmacology. An introduction*, 2ª ed., Wiley & Sons, Chichester, 1990.

Preston, J. y J. Johnson, *Clinical psychopharmacology*, Medmaster, Miami, 1993.

Ott, J., *Pharmacotheon. Entheogenic drugs, their plant sources and history*, Natural Products, Kennewick, 1993.

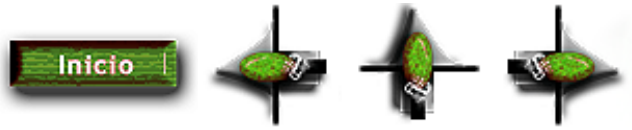
Schultes, R. E., *Plantas alucinógenas*, La Prensa Médica, México, 1982.

— y A. Hoffman, *Plantas de los dioses*, Fondo de Cultura Económica, México, 1982.

Webster, R. A. y C.C. Jordan (comps.), *Neurotransmitters, drugs and disease*, Blackwell, Oxford, 1989.

Weil, A., y W. Rosen, *Chocolate to morphine*, 2ª ed., Houghton Mifflin, Boston 1993.

Witters, W, y P. Venturelli, Drugs and society, Jones and Bartlett, Boston, 1988.



# COLOFÓN

*Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología*, se terminó de imprimir y encuadernar en el mes de agosto de 1995 en los talleres de Impresora y Encuadernadora Progreso, S. A. (IEPSA), calzada de San Lorenzo 244, 09830 México, D. F. En su composición se utilizaron tipos Garamond de 12:14 y 10:12 puntos de pica.

*Se tiraron 7 000 ejemplares.*

La colección técnica, con el autor, ha sido efectuada por *María del la Luz Macías*, quien también corrigió pruebas de imprenta.

La tipografía y formación fue realizada por *Guillermo Carmona*, del Taller de Composición del Fondo de Cultura Económica.

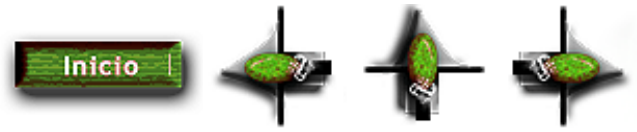
Las gráficas e ilustraciones son obra de *Teresa Candela*.

*Angélica Zepeda* preparó el índice analítico, cuyas pruebas fueron corregidas por *Marcela Pimentel* y *Héctor Veyna*.

Negativos y selección de color: *Formación Gráfica*.

El cuidado de la edición estuvo a cargo de *Axel Retif*.

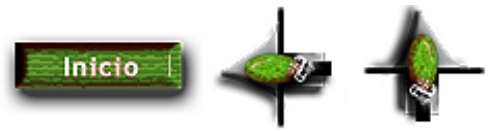
**La Ciencia desde México** es una colección coeditada por la SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA, el CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA y el FONDO DE CULTURA ECONÓMICA, coordinada editorialmente por *Marco Antonio Pulido* y *María del Carmen Farías*.



# CONTRAPORTADA

¿Se ha preguntado usted alguna vez cómo es posible que una píldora nos haga dormir?; ¿por qué algunos medicamentos son capaces de controlar la psicosis?; ¿cómo actúan los antiepilépticos, los tranquilizantes, o los antidepresivos?; ¿qué es la adicción a las drogas?; ¿es cierto que la mariguana produce daño cerebral?; o ¿es el tabaquismo una dependencia semejante al alcoholismo?

En este libro se busca dar al lector una base teórica a partir de la cual pueda conocer los principales componentes del sistema nervioso central, y entender así cómo es que funciona el cerebro a través de sustancias que él mismo produce y cuya acción origina los sueños y la percepción de la realidad; sustancias que son reconocidas por otras moléculas (sus receptores) en forma específica y cuyos efectos reproducen los neuropsicofármacos. Dividida en cinco partes, en esta obra se examinan la anatomía, la fisiología y la bioquímica del sistema nervioso; los principios generales de la acción farmacológica; efectos de los neurofármacos y psicofármacos; así como las sustancias llamadas alucinógenos y el problema del abuso en el uso de drogas, incluyendo la dependencia. Finalmente, se incluye un apéndice sobre las bases generales del tratamiento de intoxicaciones por neuropsicofármacos.

Aunque su objetivo es la divulgación, es posible que éste no sea un libro de fácil lectura... Pero no se trata de una novela, sino de un libro informativo, y consideramos que merece la pena la inversión de un poco más de tiempo en su lectura. Todo lo relacionado con el sistema nervioso es complejo, pero confiamos en que este libro reviva en el lector la importancia de aquel precepto socrático que advierte: "Conócete a ti mismo".

El autor es médico cirujano por la UNAM con doctorado en ciencias de la vida y de la salud por la Universidad de París, Francia. Ha sido profesor titular de farmacología en la facultad de medicina de la UNAM e investigador visitante en las universidades de Nueva York, California-Davis, Estrasburgo y en el Centro Nacional de la Investigación Científica de Francia. Actualmente es investigador nacional y miembro de la Academia Nacional de Medicina. Desde 1988 se desempeña como investigador titular y profesor en el Departamento de Neurociencias del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM. Ha recibido la beca Guggenheim 1994-1995.