

PSIQUIATRÍA Y FARMACOLOGÍA

Dr. Francisco García Valdecasas

Por mi formación experimental y por mi especialización en Farmacología he contemplado muy de cerca la evolución de todas las sustancias que hoy se llaman psicoactivas. Es decir, las he contemplado como fármacos que al modificar la fisiología cerebral influyen sobre el comportamiento o más propiamente y ampliamente sobre las facultades mentales y los estados de ánimo. Sin embargo las corrientes de opinión que un día negaron toda importancia al cerebro en las alteraciones mentales o si se quiere psicóticas, hoy día se inclinan hacia la vertiente inversa olvidándose del platónico principio de que en el justo medio está la virtud.

Y digo todo esto porque la Psiquiatría "anímica" o "psicogénica"⁽¹⁾, es decir la Psiquiatría que podríamos llamar puramente psíquica o espiritual, ente abstracto que concebía las enfermedades mentales como totalmente desligadas de la fisiología cerebral (¡Nosotros no tenemos nada que ver con el cerebro! le oí decir un día, hace ya muchos años, a un viejo y prestigioso psiquiatra) no puede ya mantenerse. Porque difícilmente podría llamarse psiquiatra quien ante una esquizofrenia, una manía, una depresión endógena

etc. no recurriera a uno de los muchos fármacos indicados que hoy existen en la Farmacopea (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, sales de litio etc.).

Sin embargo yo quisiera hoy romper una lanza, no por los viejos conceptos, pero sí por las viejas experiencias de los psiquiatras del pasado que no todos los resultados que obtenían eran fracasos. Al enfocar hoy las enfermedades mentales siguiendo los principios que la Farmacología, con sus éxitos prácticos, ha impuesto a las leyes del comportamiento, basados en la infinita serie de transmisores del sistema llamado "difuso" o "modulador" (serotonina, dopamina, adrenalina, acetil-colina, VIP, opiáceos endógenos etc. etc. y de sus correspondientes agonistas y antagonistas artificiales, o en la otra serie de transmisores del sistema "jerárquico": Amino-ácidos excitotóxicos (AAE), Gamma-aminobutírico (GABA) y Glicina e, igualmente, sus agonistas y antagonistas no naturales) se ha de reconocer que no son suficientes para comprender toda la complejidad de la enfermedad mental cualquiera que sea el diagnóstico que se haga.

En cualquier capítulo de la Patología Médica conocemos que una lesión ini-

1. Prefería llamarla "no biológica" si pudiera este término no crear confusiones o con la psicología biológica de A. Meyer o con otras teorías al uso que emplean incorrectamente la palabra "biología".

cial radicada en un órgano no sólo muestra alteraciones funcionales en ese órgano sino también en otros más o menos relacionados porque, según se sabe hoy, todos los órganos se relacionan entre sí y aún más todas las células. Incluso es conocido que los trastornos que más llaman la atención o ponen más en peligro la vida no se deben, en algunos casos, al órgano afectado sino al correlacionado, incluidas posibles manifestaciones mentales. Si esto es así a nivel orgánico-universal ¿Que no será en el (SNC) cuyas células tienen como misión fundamental justamente el correlacionarse entre sí y con el resto del cuerpo? Es evidente así mismo que si conocemos la causa prima y la podemos corregir, toda la sintomatología consecuente también se corrige. De todo ello hay numerosos ejemplos por todos conocidos en la Patología, especialmente en el capítulo de las secreciones internas aunque naturalmente no sólo en él. La ilusión de la Psicofarmacología es precisamente encontrar, si la hay, la lesión inicial para así poder combatir el síndrome por amplio que fuera.

INTERRELACIONES CELULARES

Todo organismo pluricelular es un conjunto de seres asociados para el beneficio mutuo. Esto supone la necesidad de que cada célula esté informada de la "labor" que debe desarrollar en cada momento para el beneficio del conjunto. El estado armónico habitual de "salud" orgánica o mental es fruto del perfecto funcionamiento de un sistema informático fabulosamente complicado.

Así pues, toda célula ha de poder emitir mensajes y también recibirlos. Estos mensajes son siempre de naturaleza química (se dice bioquímica porque sólo los seres vivos son capaces de ello). El Sistema Nervioso Central (SNC) no es más que una parte acotada del organismo adaptada a la información tanto interna (entre todos los billones de células) como externa (del organismo como un todo con el exterior). Sus mensajes son, sin embargo de la misma naturaleza y obedecen a las mismas reglas más o menos modificadas.

En la interrelación celular hay tres elementos:

1. **El Transmisor.**
2. **La Transmisión.**
3. **El Receptor.**

Los transmisores son siempre compuestos químicos predeterminados según la clase de información. Hoy día se conocen más de 50 y la lista no se ha terminado aún. La transmisión, la información en acto, tiene variantes en el espacio y en el tiempo. Puede ser al entorno inmediato o a grandes distancias y también puede requerir o no urgencia. Por último el "receptor" ha de ser un orgánulo específico que interprete la información según el contenido de ésta y la situación actual de la propia célula. El mismo mensaje puede producir un efecto en una célula y el contrario en otra, también un efecto ahora y el contrario luego en la misma célula.

Podemos considerar también tres niveles:

1. **Metabólico.**
2. **Vegetativo.**
3. **Animal.**

En el primero y segundo nivel están

las inter-relaciones orientadas a la armonía óptima para beneficio del conjunto. En el tercer nivel se comprenden todas las funciones que relacionan al animal con el medio que le rodea.

En el primer nivel las funciones estrictamente metabólicas no requieren urgencia y por ello se transmiten por difusión en los líquidos orgánicos. Las acciones vegetativas (adaptación de las funciones de los órganos concretos; digestivo, circulatorio etc.) tienen mayor premura y por ello los transmisores se liberan en el entorno concreto y en el momento justo gracias a Sistema Nervioso especialmente adaptado.

El tercer nivel, el de la vida de relación requiere una información de máxima urgencia. El entorno es el "medio ambiente" físico, geográfico o biológico (presencia de depredadores) que rodea al organismo entero y la reacción ha de ser también de la totalidad del organismo. Esto exige un sistema de información muy perfeccionado y dominante sobre los dos sistemas anteriores, ya que la reacción animal ha de exigir también, aparte de movimientos, condiciones metabólico-vegetativas para poderlo realizar.

Para cumplir las funciones informativas a estos tres niveles el sistema se ha adaptado pero manteniendo los principios fundamentales que no pueden ser otros que bioquímicos. En los últimos años se han realizado grandes avances

en su conocimiento promocionados fundamentalmente por las nuevas aportaciones al conocimiento funcional de los receptores. Nuestro propósito es dar una información de estos avances que modifican fundamentalmente la concepción de la funcionalidad del SNC y abren esperanzas a una terapéutica más científica de sus trastornos.

TRANSMISORES QUÍMICOS EN EL SN⁽²⁾

Los primeros transmisores químicos conocidos fueron la adrenalina y la acetil-colina. La primera era el transmisor universal de las sinapsis terminales del Simpático. La segunda lo era del Parasimpático. Pronto se vio que esta diferenciación anatómica no se correspondía exactamente con la bioquímica. Había terminaciones que por anatomía eran del simpático y sin embargo utilizaban como transmisor la acetil-colina (sudoríparas) y a la inversa. La correlación era mucho más compleja y de carácter funcional. Además en las sinapsis neurona-neurona de los ganglios tanto simpáticos como parasimpáticos el transmisor era la acetil-colina.

¿Cuales eran los transmisores en las sinapsis interneuronales del SNC? El problema era sumamente difícil. Precisamente los resultados obtenidos con tratamientos en clínica orientaban bas-

2. Damos a continuación la lista, no completa, de los transmisores bien identificados hasta ahora: Acetilcolina, Adenosina, Adrenalina, Angiotensina, Bombesina, Bradicina, Colecistocina, Cistina, Dopamina, Endotelina, GABA, Glutarnato, Histamina, Melatonina, Oxido nítrico, Octopamina, Opioides, Purinas, Serotonina, Sornatostatina, Taquicina, VIP (Polipéptido intestinal vasoactivo). Hay que añadir la interminable serie de Interlocinas, Interferones, aminas biógenas, etc.

tante hacia los mismos transmisores que en la perifería. Los transmisores conocidos, tan activos en la experimentación, administrados incluso intravenosamente, carecían de efecto central. Pero la tradición médica empírica ayudó entonces. Una planta de origen oriental contenía un alcaloide estimulante que aliviaba el sueño y la fatiga. Su fórmula química derivaba de la adrenalina. Era la Efedrina. La explicación se dejaba caer. Aquel alcaloide atravesaba la barrera hematoencefálica y producía el efecto "simpático" que como en la perifería era "ergotropo". Entonces resultó fácil a la Química obtener otras sustancias derivadas aún más activas, incluso activísimas (anfetamina). Y también encontrar explicación al efecto de otras drogas tradicionales (cocaína) de efectos parecidos, aunque su química no fuese tan semejante. El razonamiento inmediato fué simple: los transmisores adrenérgicos también tenían en el SNC acciones estimulantes como en la perifería. Algo semejante sucedió con el principio tóxico (muscarina) de un hongo, la *Ammanita Muscaria* cuyas acciones simulaban las de la acetil-colina. El portillo de la fortaleza se abría.

Estos recuerdos históricos parecen tener hoy poca importancia. Sin embargo la tienen porque a primera vista ofrecían una imagen bioquímica del SNC semejante a la del SN periférico que tardó mucho tiempo en desvanecerse. Nuevas sendas de investigación hacia los años ochenta fueron decisivas para comprender el problema.

LOS DOS SISTEMAS DEL SNC

En el SNC existen dos sistemas neu-

ronales con funciones y bioquímica completamente distintas:

1. El Sistema Jerárquico o Específico.

2. El Sistema Difuso o Modulador.

Los estudiaremos separadamente.

1. Sistema Jerárquico. El sistema que se ha llamado "jerárquico" y también "específico" está formado por dos clases de fibras:

A) Las grandes vías **sensitivas y motoras**, llamadas de proyección, de axones gruesos recubiertos con mielina y gran velocidad de conducción (de 50 a 100 m/s). Tienen como transmisores en sus sinapsis a los aminoácidos dicarboxílicos (glutámico y aspártico) y dan siempre potenciales postsinápticos de excitación (EPSP). Los receptores de las sinapsis de este sistema (GLURs) son igualmente de transmisión rápida, y son llamados "de canal iónico gobernados por ligando" (ligand-gated ionic receptors) es decir, actuados directamente por el transmisor, de forma que al unirse éste abren el canal en menos de una milésima de segundo. El conjunto forma las vías centrípetas y centrífugas a través de grandes trayectos entre núcleos bien definidos. El ejemplo más notable es la vía motora voluntaria que lleva los impulsos desde la corteza cerebral hasta los músculos con una sóla interrupción sináptica en el asta anterior de la médula. La vía sensitiva hace más relevos. Estos transmisores (AAE) son tóxicos produciendo la necrosis neuronal cuando están en exceso, por ejemplo, por sobre estimulación de la sinapsis. Se les ha relacionado con los trastornos neurológicos tras shocks intensos convulsivos por anoxia, hipoglicemia, traumatismo o síndromes epilépticos. También se les ha relacionado con la

esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Alzheimer, la corea de Huntington o el Parkinson. También intoxicaciones alimenticias están relacionados con estos transmisores (véase más adelante).

B) Al mismo sistema jerárquico pertenecen las vías de asociación. Son igualmente de axones gruesos con mielina, pero más cortos que se ramifican en la vecindad del soma neuronal. Dan siempre potenciales postsinápticos inhibidores. Tienen como transmisores el Gamma-aminobutírico (GABA) y el aminoácido Glicina (GLY). Los receptores (GABARs y GLYRs) son también de canal iónico directo. Controlan la transmisión de la excitación de tal manera que el bloqueo por estricnina del GLYR, predominante en el territorio medular, o por picrotoxina del GABAR, que predomina en el cerebral, da lugar a violentas convulsiones.

2. Sistema Difuso o Modulador. El segundo sistema es el llamado "difuso" y también "no específico" o quizás mejor "modulador". No se tenía idea de su existencia hasta los años sesenta cuando pudieron teñirse sus finas fibras con la técnica de fluorescencia con formaldehído. Está formado por neuronas con axones muy finos, según ya hemos dicho, no mielínicos, de conducción lenta (0,5 m/s) con numerosas varicosidades que contienen transmisores que parece que se vierten en los líquidos interneuronales de forma difusa sin formar verdaderas sinapsis. Las neuronas de este sistema forman núcleos pequeños, en especial en el cerebro medio, y sus axones se ramifican repetidamente hasta el punto de que muy distintas partes del cerebro y tronco del encéfalo

pueden ser inervadas por la misma neurona. Los transmisores son distintos a los del sistema anterior. Son los transmisores típicos de las sinapsis periféricas: noradrenalina (NA), adrenalina (A), acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), y dopamina (DA) y además otros muchos, en general péptidos como los opiáceos endógenos, la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la vasopresina etc. etc.

Los receptores del sistema difuso son también distintos. Pertenecen a la misma clase que los receptores del sistema vegetativo. Están formados por una cadena de elementos funcionales que termina en la activación de un enzima con la formación de un "segundo mensajero" en el interior celular el cual activa una serie de intercambios iónicos entre el exterior e interior celular y también entre diversas estructuras del propio interior celular. Una proteína de importancia excepcional (la proteína G) es elemento clave. La transmisión sináptica no es, por lo tanto, tan rápida pero es mucho más selectiva. Los receptores son el elemento funcional verdaderamente importante de la información y por ello merece la pena que los consideremos con algún detalle.

RECEPTORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los receptores son la base del sistema, informativo celular. Reciben la señal que conllevan los transmisores químicos y la procesan en el efecto adecuado. Están constituidos por una molécula proteica compuesta de varias subunidades, enclavada en la membra-

na celular a la que atraviesan. Tienen así una parte externa en la que se encuentra el sitio de unión (binding site) al que se unirá el transmisor sináptico (agonista) que lo activa y otra intramembranal. Suele haber también una parte intracelular citosólica. En la porción intramembranal dominan los aminoácidos lipofílicos conforme a la naturaleza lipóide de la membrana, mientras que las porciones externa e interna son hidrofílicas.

Existen dos grandes familias de receptores a las que ya hemos aludido

anteriormente:

1. Receptores de canal iónico directo regulables por ligandos (ligand gated ion channel receptors).

2. Receptores de proteínas G o simplemente Receptores G. Los consideraremos separadamente.

Receptores de canal iónico.

Están formados por varias subunidades (en general cinco) que se disponen formando en su interior un canal que atraviesa la membrana. Normalmente el canal está cerrado y sólo se abre al "ligarse" el transmisor (agonista natural)

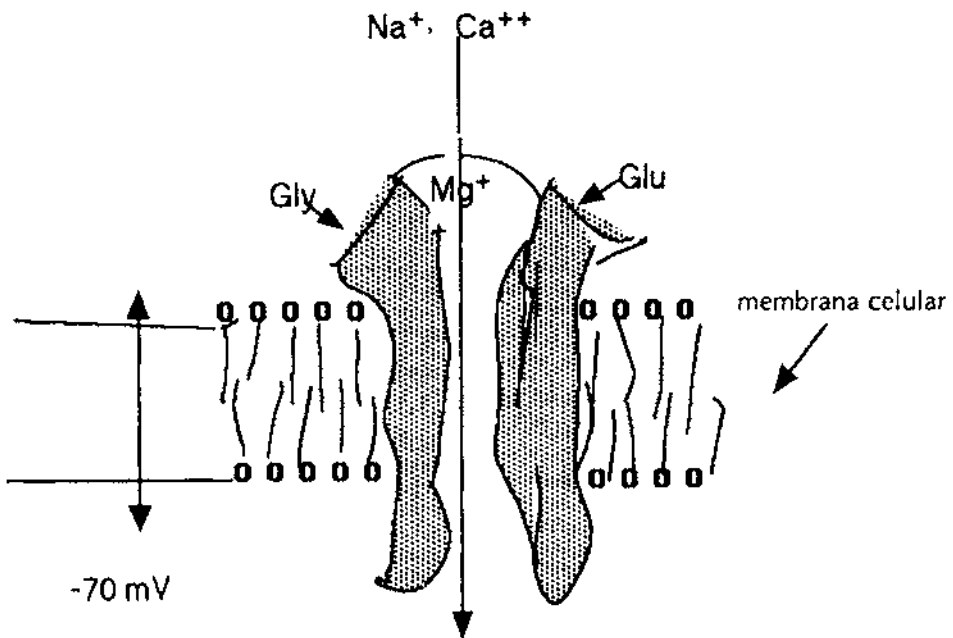


Figura 1
Esquema de un receptor de "canal iónico". En este caso el GluR. Al "ligarse" el Transmisor, se abre el canal y los iones positivos pasan al interior celular por la diferencia de potencial. Al disminuir la polarización de la membrana salta la corriente de acción. La membrana formada por la Bícapa lipídica es totalmente aislante.

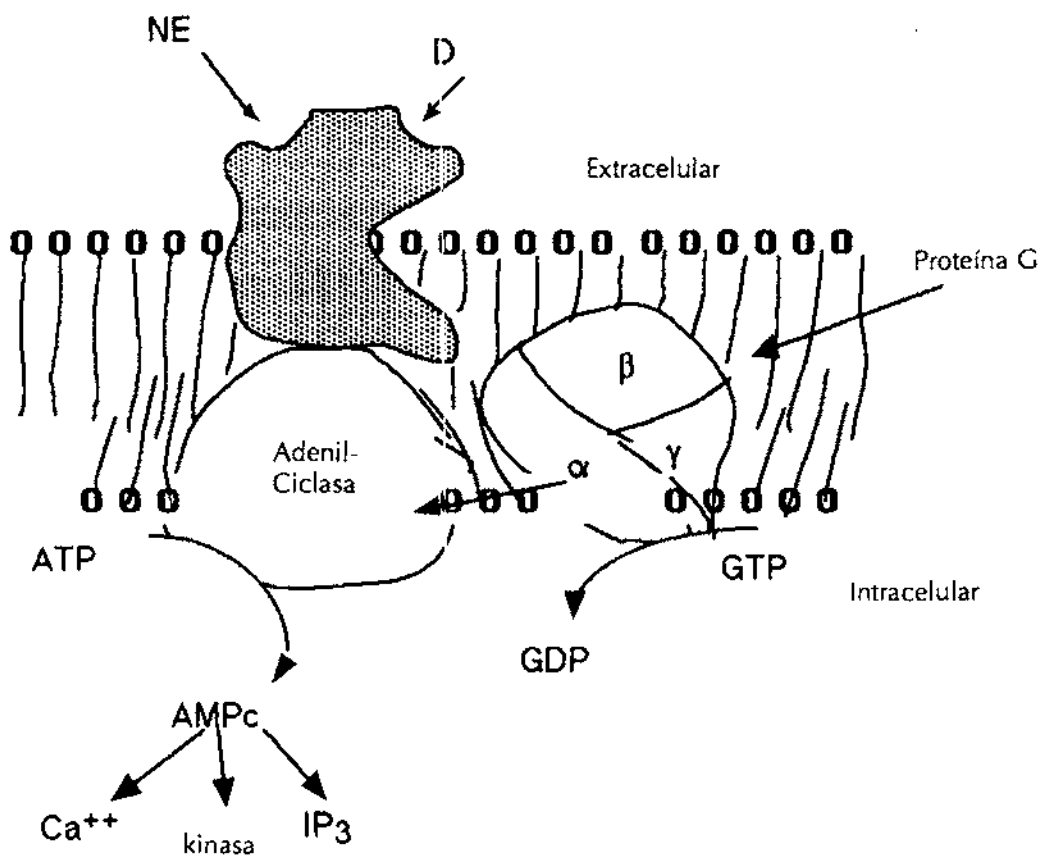


Figura 2
Esquema de un receptor G. El AMPc es el llamado segundo mensajero. El primero sería el Transmisor. Existen muchas variantes (véase texto). El segundo mensajero puede ser el CMPc y también el efecto de la activación puede ser disminuir en vez de aumentar el AMPc o el GMPc. Los receptores G despiertan el mayor interés pero son muy difíciles de investigar.

al "sitio de unión" dejándolo permeable a los iones. Son de conducción rápida. La señal es siempre la apertura del canal que deja pasar iones del exterior al interior celular, El resultado es, o despolarizar la membrana cuando los iones que pasan son positivos (Na⁺ o Ca⁺⁺) produciendo **excitación** o aumentar su polarización cuando los iones que pasan son negativos (Cl⁻) pro-

duciendo **inhibición**.

Las variantes de actividad son muy numerosas. En principio, la principal acción depende del transmisor específico por el que suelen identificarse y denominarse. Así se habla del Receptor Glutamato (GluR), del Receptor GABA (GABAR) y del Receptor Glicina (GlyR) por citar sólo los importantes del sistema **jerárquico** cerebral. Los receptores

Glu son siempre excitadores mientras que los GABARs y los GlyRs son inhibidores.

Independientemente del "sitio de unión" principal, todos los receptores tienen otros "sitios" para "ligandos" diferentes que condicionan y modulan su actividad. Así en el GluR (variante NMDA, el mejor estudiado) existen otros "sitios" para la glicina y para la feniclidina. Además su actividad depende de la presencia del ión Mg^{++} y del voltaje de polarización (voltage-gated). En fin, un gran número de variantes que le permiten discriminar la respuesta según las circunstancias metabólicas. En los GABARs y en los GlyRs suceden hechos similares en los que no nos podemos detener.

Todas estas variantes dan una gran versatilidad. Si además tenemos en cuenta que cada neurona recibe información por ciento y miles de sinapsis cuando, por el contrario sólo puede dar por su cilindro-eje una única señal integrada podemos imaginar la enorme cantidad de variantes que condicionan su respuesta. Respuesta que, por otra parte también tiene una única variante: la mayor o menor frecuencia de disparo. La normalidad es un difícil equilibrio dinámico mantenido por la presencia simultánea de todos los factores mencionados en adecuada proporción. Si modificamos desproporcionadamente alguno de ellos con artificios podemos provocar violentos resultados. Esto es lo que ocurre, por ejem. cuando por

la acción de la estricnina bloqueamos los receptores GABA inhibidores que ocasionamos las fortísimas convulsiones de todos conocidas.

Receptores de canal iónico son también los receptores nicotínicos transmisor la acetil colina (ACh) en los músculos voluntarios, los receptores 5HT3 en el intestino.

Receptores G. (también llamados moduladores)- La denominación la deben a que su funcionamiento va ligado a la actividad de una proteína G. Esta clase de proteínas son específicas de estos receptores y parecen tener una importancia extraordinaria en el funcionamiento de todo el sistema nervioso y en general en todo el sistema de información celular³).

Los Receptores G. se componen de tres eslabones.

A) El receptor propiamente dicho que es una molécula proteica enclavada en la membrana celular, con su parte externa que tiene el "sitio" de unión para el transmisor, a más de otros "sitios" sensibles a la presencia de otras sustancias (naturales o extrañas) que modifican su reactividad.

B) la proteína G compuesta a su vez de tres unidades: α β y γ .

C) por último, una molécula enzimática, la adenilciclasa, que transforma el ATP en AMPc.

El proceso de estimulación es el siguiente: al unirse el transmisor al receptor, éste activa a la proteína G. Entonces se separa la subunidad α de las

3. Véase en esto mismo número de la Revista el comentario al otorgamiento del premio Nobel 1994 de Medicina a los Dres. Rodbell y Gilman por el descubrimiento de las proteínas G.

otras dos que continúan unidas. La subunidad α es enzimática y actúa sobre el tercer componente, la adenil-ciclasa activándola o inhibiéndola. Proteínas Gs y Gi respectivamente. La Adenil-ciclasa transforma el ATP en AMPc (segundo mensajero) y así el resultado de la activación del receptor (la señal transmitida) será aumento del AMPc si la proteína es Gs o disminución si lo es Gi. El AMPc como segundo mensajero continúa la cadena informática activando diversas protein-quinasas que conducen al efecto fisiológico.

A las dos primeras clases de proteínas G (Gs y Gi) hay que añadir otras muchas que en la actualidad se están estudiando con el mayor interés. El SNC es extraordinariamente rico en estas proteínas hasta el punto de que estando en los tejidos en general en cantidades mínimas, en el cerebro alcanzan concentraciones del 1 %, en especial una llamada G α cuya función se desconoce.

Las clases de receptores G son numerosas. Empezaron a conocerse en la periferia como receptores muscarínicos (AChR) del parasimpático y noradrenálicos (NER) del simpático. En el SNC existen estas dos clases de receptores (en realidad variantes) y además receptores dopamínicos, (DAR), Adrenálicos (ER), serotoninícos (5HT α), opiáceos (OR) de sustancias P etc. con gran cantidad de variantes.

FUNCIONALIDAD

Ya hemos mencionado que de los dos grandes sistemas en el SNC, en las sinapsis del sistema jerárquico (de fibras

gruesas, mielínicas y gran velocidad de conducción) los receptores son GluR (excitantes) o GABAR y GlyR (inhibidores). Por el contrario en el sistema difuso modulador dominan los receptores G con sus múltiples transmisores y variedades. La existencia de estas estructuras y su múltiple funcionalidad marcan el amplio horizonte de la interpretación etiológica y patogénica de las enfermedades mentales y también las posibilidades terapéuticas. Por medio de las propias sustancias naturales y, con más frecuencia, con las de origen xenobiótico (sintéticas o naturales) se consigue actuar sobre las mencionadas estructuras sinápticas en forma de imitación de lo que ocurre en el propio funcionamiento fisiológico.

Podemos considerar las siguientes posibilidades:

1. Utilización de **agonistas** que uniéndose al sitio activo corrijan los síndromes por defecto.

2. Ocupación de **bloqueantes** que uniéndose al dicho sitio activo impidan la acción del agonista natural (transmisor) para corregir los síndromes por exceso.

3. Utilización de **antagonistas que estimulen** un receptor de efecto contrario.

4. Ocupación de "sitios" moduladores que existen en el propio receptor con sustancias naturales o extrañas.

5. Bloqueo de la **recaptación** de los agonistas fisiológicos haciendo que estos pervivan más y aumenten su actividad.

6. Utilización de agonistas y antagonistas extraños de acción parcial.

Todas estas posibilidades se dan en la práctica. El problema para el farmacólogo

logo es conseguir que la sustancia activa alcance el lugar adecuado en la concentración adecuada. Es decir la farmacocinética es fundamental. Por lo general el agonista fisiológico no suele ser utilizable por la rapidez con que se metaboliza y la dificultad en atravesar las barreras, por ejem. la barrera hemoencefálica.

ACCIONES NEURO Y PSICOFARMACOLOGICAS

Hay evidencia que las interferencias farmacológicas en el sistema jerárquico producen efectos que se pueden manifestar en alteraciones de la motilidad y de su coordinación. El efecto ya mencionado de la estricnina que bloquea los receptores inhibidores GABA y el de la picrotoxina que bloquea los Gly, produciendo ambos convulsiones es un ejemplo viejo, tanto de la importancia del sistema de asociación inhibitor, como de la posibilidad de actuar sobre él a través de fármacos. No se le ha encontrado aplicación terapéutica a estos efectos aunque en la antigua terapéutica se incluyera a la Nuez vómica en el confuso capítulo de los tónicos. Por el contrario los estimulantes de los dichos receptores inhibidores (benzodiazepinas y barbituratos etc.) forman un capítulo esencial para el tratamiento de los síndromes convulsivos. Es de esperar que del estudio intensivo que hoy se aplica a ellos puedan surgir pronto fármacos mejores que los actuales.

Otras muchas acciones sobre el sistema jerárquico son identificables tanto con la etiología de síndromes patológicos como con acciones terapéuticas en

cuyo detalle no podemos entrar. Sí debemos mencionar la sensibilidad de los receptores Glu a la acción tóxica de sus propios transmisores: glutamato y aspartato. Da la sensación de que estos receptores trabajan al límite de su capacidad y que un exceso de su activación produce la muerte neuronal. Así se ve en Patología los efectos destructivos en las neuronas de los síndromes convulsivos: ya patológicos: epilepsia como accidentales: anoxia, hipoglucemia, intoxicaciones, traumatismos repetidos (boxedores) etc.

Es claro que estos síndromes y acciones se interpretan como fenómenos "neurológicos" y que la acción farmacológica en ellos se interpreta como farmacología neurológica. Sin embargo los fenómenos de la memoria están también ligados a los GluRs o en especial a una variante de ellos, la conocida como receptor NMDA que tiene la propiedad de la "potenciación duradera" (LTP) excitadora en ciertos casos o también en otros casos inhibitora (LTD)

Toda la investigación que en estos momentos se hace (intensísima) apunta en el sentido de que en ese proceso se encuentra la raíz de la memoria y del recuerdo.

Interés práctico tiene el hecho de que en ciertas plantas (*Lathyrus sativa*) existen compuestos de química y acción parecida al glutamato pero con capacidad de ser absorbidos y de atravesar la barrera hemoencefálica, dando un síndrome neurológico (latirismo) relativamente frecuente. En los animales recién nacidos también se observan fenómenos tóxicos del propio glutamato.

Para la patogenia de los síndromes

psiquiátricos, y por lo tanto para la acción farmacológica, resultan más interesantes los receptores G del sistema modulador. No tenemos en ellos acción directa y por lo tanto reproducible en el experimento. Por su modo de acción son mucho menos conocidos aún cuando su descubrimiento es ya antiguo. A pesar de ello los estudios farmacológicos constituyen el horizonte más prometedor de la Psicofarmacología.

Bien conocidos son los efectos beneficiosos de los bloqueantes dopamínicos en las psicosis graves. Descubiertos en la clínica con una cierta dosis de azar (clorpromazina) son hoy eje fundamental del tratamiento de la esquizofrenia (butirofenonas, clozapina etc.). Los hechos iniciales hallados empíricamente se han corroborado en la experimentación. Tienen también gran interés las diferentes variedades de los receptores 5HT que están relacionados con los estados de ánimo. Diferentes sustancias que actúan sobre estos receptores forman hoy una base sólida para el tratamiento de los síndromes depresivos, incluso los más graves. Los receptores opiáceos modifican o anulan la sensación del dolor. Tienen una farmacología natural conocida desde muy antiguo y de fácil utilización (opio y morfina) que produce una acción muy semejante (casi idéntica) a los opiáceos fisiológicos. Sin embargo su utilización terapéutica, en especial en los síndromes psiquiátricos, se restringe, aunque producen bienestar y euforia, ante el temor del fenómeno de la "dependencia", fenómeno que también producen los propios opiáceos fisiológicos (endorfinas).

Los receptores E y NE regulan la sen-

sación de fatiga y estimulan la ideación. Muchas sustancias al inhibir la recaptación de los transmisores fisiológicos (anfetamina y amfetamínicos) potencian los efectos sobre los receptores obteniéndose, según la dosis, estados de ánimo que van de la simple ausencia de fatiga explotada fraudulentamente en el deporte competitivo, hasta estados de excitación con alucinaciones y trastornos de conducta que se ha dicho son idénticos a los síndromes paranoides de la clínica.

Otro hecho interesante que conocemos por la clínica es el efecto del ión Li^+ en la Psicosis maniaco-depresiva. El mecanismo de su acción parece que está en relación a su capacidad de interferir la dinámica del Na^+ en los canales iónicos por su semejanza y mayor movilidad. Aparte de la mejoría del síndrome psíquico produce trastornos neurológicos diversos.

La especial disposición del Sistema difuso o modulador hace pensar que su función semeja a un sistema endocrino exclusivo para el SNC a fin de mantener a las neuronas en el estado idóneo para que puedan reaccionar en cada momento, lo más adecuadamente posible no sólo a la realidad actual, sino al acervo de experiencia aprendida, es decir a todo el caudal de experiencia pasada que hace única la reactividad de cada ser humano.

CONSECUENCIAS PSICOFARMACOLÓGICAS

¿Que conclusión sacamos de todos estos conocimientos farmacológicos? Hace ya muchos años, hablando con el

Maestro de la Psiquiatría Prof. Sarro le exponía mi punto de vista farmacológico: ¿No crees que es posible que cuando el Psiquiatra habla al enfermo (según las técnicas del animismo, del psicoanálisis, etc.) le está realmente modificando la bioquímica cerebral, le está haciendo lo que podríamos llamar psico-fármaco-terapia? Porque las palabras del médico que llegan al enfermo, en las células de su cerebro no son más que mensajes portados por sustancias bioquímicas y en ellas generan, según su contenido y el recuerdo y la vivencia que conllevan, un efecto emocional que a su vez produce nuevos mensajes, igualmente bioquímicos, que irán a otras células?

He aquí una experiencia fácilmente imaginable. Tres personas desconocidas caminan tranquilamente por una calle. Una es un señor de cuarenta años, soltero, empedernido y poco amigo de la infancia. Otra es una joven casadera con ilusiones maternas. La tercera, por último, es una amante madre de familia. De repente un niño que alegre juega con una pelota se lanza tras ella y cae ante un automóvil que lo arrolla y lo deja destrozado.

La imagen se ha pintado idéntica en las pupilas y en el cerebro de nuestros tres sujetos. Los tres han visto al niño correr alocado tras su juguete. Los tres han contemplado la trágica circunstancia del destrozamiento de la carne infantil prometedora de larga vida. Los tres han mirado aquel rostro alegre, ahora cristalizado en una mueca de dolor. Sin embargo, la terrible experiencia ¿ha sido igual para los tres? Podemos estar seguros que no.

Imágenes, sonidos y, en general sen-

saciones, son ciertamente en nuestro cerebro tan sólo mensajes bioquímicos que actúan sobre receptores especializados. Una misma sustancia química actuando sobre muy distintos receptores en también muy distintas células provoca muy distintas reacciones. Si no conocemos todo el finísimo y complicado entramado por el que discurren tantas intercorrelaciones celulares, no podremos nunca comprender las leyes que rigen su funcionamiento. Pero hay algo más, aún conociéndolas. Es como si conociéramos sólo el "hardware" de un moderno computador. Sin conocer el "software" no podríamos encontrar la verdadera significación. El "Ser" de cada "Homo" es la suma de su hardware heredado y de su software creado a lo largo de su vida consciente. El primero es modificable en gruesos y groseros trazos por la llamada Psicofarmacología, una farmacología que en nada se distingue de la que no es "psico". El segundo sólo puede ser modificable por la modificación bioquímica que produce el único agente capaz de llegar a la profundidad del "Ser": la Palabra.

LA PALABRA AGENTE FARMACOLÓGICO

Toda palabra oída o leída o toda imagen lleva hasta los centros dos procesos:

1. Su significado concreto.

2. Su componente evocacional. El significado concreto es siempre el mismo. La evocación es factor variable a lo largo de la vida. El componente evocacional es añadido. Pero aún así, no será

la emoción idéntica tampoco en todos los sujetos de una misma cultura y aún de un mismo ambiente ético-moral. Hay un factor anterior enraizado en la genética y en la "vivencia" (experiencia vivida). Ambas cosas sumadas dan la "unicidad" de cada ser humano, de cada Homo.

En el caso de la palabra, el significado real depende sólo de la convención dialéctica propia del lenguaje. El componente emocional es un complejo conjunto de experiencias acumuladas a lo largo de una vida, mezcladas con la vida misma. El primer proceso es portado por una bioquímica definida que quedará formando la memoria significativa. Por el contrario el componente emocional se va formando lentamente sobre la materia primera y exigirá una bioquímica celular condicionante, una bioquímica de "ambiente". La Palabra es el agente "farmacológico" que puede alcanzar el lugar justo donde la bioquímica debe corregirse.

Debemos distinguir la influencia pedagógica o adoctrinante que envuelve al ser humano desde su nacimiento, cualquiera que sea el entorno cultural en que se desarrolle, del otro entorno emocional que la experiencia personal del "Ser" va forjando junto con su pro-

pia personalidad. La mayor parte de las psicopatías pertenecen a esta esfera. Pienso que analizando objetivamente los grandes éxitos de la Farmacología moderna en el tratamiento de las enfermedades psíquicas sólo encontramos unas acciones difusas de aumento o disminución de fenómenos vagos de tipo emocional que encuadramos bajo los nombres de energizantes, ansiolíticos, antidepressivos, tranquilizantes y antipsicóticos. Todas ellas tienen un denominador común: son sustancias agonistas o antagonistas de los transmisores químicos que usan las neuronas para comunicarse entre sí.

Los Fármacos, la Drogas o los Medicamentos o los Psicofármacos, etc., o como quiera llamárseles, han obtenido en estos años grandes éxitos en el tratamiento de las enfermedades psíquicas. Posiblemente se harán en el próximo futuro mayores avances todavía. Pero el Psiquiatra sensible que se identifica con su enfermo y comprende la magnitud de su sufrimiento y de su impotencia para luchar, seguirá siendo siempre necesario. La Palabra de consuelo será siempre insustituible. Yo que no soy psiquiatra puedo decirlo sin temor a la abominable suspicacia.