

Las DROGAS y la ADICCIÓN:

una conversación con
N O R A V O L K O W

Enrique **Soto**

Nora Volkow es una de las personalidades más destacadas en el panorama de las neurociencias contemporáneas. Egresada de la Facultad de Medicina de la UNAM y especialista en psiquiatría por la Universidad de Nueva York, fue pionera en el uso de técnicas de imagenología cerebral para investigar los efectos tóxicos de las drogas y sus propiedades adictivas. Mucho de lo que actualmente sabemos sobre lo que ocurre en el cerebro de una persona adicta se debe a su esfuerzo. Su trabajo científico, entre cuyos frutos se cuentan casi cuatrocientos artículos en revistas especializadas, ha sido seminal para el conocimiento de la adicción a las drogas y sus perspectivas de tratamiento. También ha realizado importantes contribuciones al conocimiento de la neurobiología de la obesidad, del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y al de los cambios conductuales que ocurren con el envejecimiento. Desde el año 2003, la doctora Volkow se desempeña como directora del National Institute on Drug Abuse (NIDA), de los Estados Unidos.

La conversación que aquí presentamos tuvo lugar durante el 37th. Annual Meeting of the Society for Neuroscience, efectuado en la ciudad de San Diego, California, en noviembre de 2007.



Enrique Soto: Nora, ¿cómo fue que empezó tu vocación hacia la ciencia?

Nora Volkow: Siempre he sido muy curiosa, todo me causa mucha curiosidad; siempre he querido entender el por qué, la razón de las cosas, y particularmente, desde que era muy chica, lo que más me llamaba la

atención era la conducta humana. Recuerdo haber pasado horas sólo viendo a la gente. Entonces lo que me llamó siempre la atención es tratar de entender cómo es que el cerebro puede generar esa diversidad de conducta y emociones y pensamientos y comprensión y conciencia. Desde muy pequeña siempre tuve esa curiosidad y de allí que unas de las razones por las cuales me metí a la carrera de medicina es porque te permite entender la complejidad de lo que es el ser humano, no solamente en el estado de salud sino también en el estado de enfermedad. Es claro entonces que tenía una fascinación por lo que es la conducta y siempre me llamó la atención la enfermedad psiquiátrica y neurológica, así que entré a la Facultad de Medicina en la UNAM. Desde el principio me interesó mucho el trabajo en investigación. Por

ese entonces estuve con Tamayo en el Instituto de Nutrición haciendo trabajos de patología, hasta que un día me dijo: “¿qué es lo que te interesa a ti?”. Yo le contesté que la conducta. Él me respondió: “No Nora, no estas bien aquí; éstos ya están muertos, no puedes hacer con ellos mucho que sea conducta humana, pero tengo un amigo que trabaja en eso, el doctor Julián Villarreal...”, y me presentó con él. Julián Villarreal había sido entrenado en la Universidad de Michigan en el trabajo de los procesos por los cuales los opiáceos producen dependencia, y es en esa época en que empecé a trabajar con él como voluntaria (yo estaba en la carrera de medicina y en las tardes iba a su laboratorio) que Kosterlitz identificó los opiáceos endógenos por primera vez; Villarreal estaba trabajando en la compañía Miles tratando de desarrollar medicamentos que pudieran producir analgesia sin producir el problema de la dependencia a los opiáceos. Trabajé con él como voluntaria en este problema durante toda mi carrera de medicina, y cuando me gradué decidí ir a los Estados Unidos dado que en esa época—pura coincidencia— se publicó un trabajo en *Scientific American* que hablaba sobre el uso de la tomografía emisora de positrones que te permitía ver dentro del cerebro humano.

ES: ¿En qué año ocurrió esto?

NV: En 1981 es cuando sale esta publicación; la posibilidad de ver dentro del cerebro humano era como ciencia ficción, y bueno, yo había terminado la carrera y había conseguido una beca para estudiar en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), pero tenía siete meses de tiempo libre y decidí ir y trabajar como voluntaria en la Universidad de Nueva York (NYU) en donde estaban haciendo esos estudios en colaboración con Brookhaven National Laboratory. Así me presenté en NYU, sin invitación ni nada, y fui a hablar con el director del Departamento de Psiquiatría, y curiosamente me recibió, algo verdaderamente inusitado.

ES: Eran otros tiempos, ¿no? A lo mejor la gente era más liviana...

NV: Yo digo que tuve suerte, la gente era muy abierta y con mucho interés en la curiosidad de los estudian-

tes de medicina, porque yo me presenté como estudiante de medicina. Sea lo que sea, me recibió y se interesó por mí, en el hecho de que yo tuviera interés en trabajar voluntariamente en la tomografía emisora de positrones; me puso en contacto con la gente que estaba a cargo de ese proyecto y así es como entré a hacer investigaciones sobre imagenología del cerebro humano. Sin embargo, los primeros estudios que hice no tenían que ver con la psiquiatría, sino más bien con el cáncer, y la razón por la cual tomé esa decisión, independientemente de que la oncología siempre me fascinó, fue que estas técnicas te permitían marcar radioactivamente compuestos que después podías medir usando la tomografía emisora de positrones. Para mí era una increíble oportunidad; pensaba que ya que los tumores se caracterizan por tener aberraciones bioquímicas, entonces si encontráramos un marcador neuroquímico seríamos capaces de hacer una biopsia sin tener que abrir al paciente, y eso es particularmente importante en el cerebro. Entonces mi primer trabajo fue tratar de desarrollar un compuesto que permitiera determinar si un tumor en el cerebro era maligno o benigno con base en las alteraciones neuroquímicas, y era perfecto hacerlo en el cerebro debido a que las neuronas no se dividen; las células de la glía tienen ciertos procesos de división, pero muy limitados, no como en otros tejidos; así, me enfoqué muchísimo en el estudio de compuestos que tenían que ver con la división celular, ya que si se encuentran estos compuestos quiere decir que hay un problema canceroso. Estuve trabajando en eso varios meses y desarrollamos un compuesto y marcamos la putrescina, que es transformada por la ornitina descarboxilasa en espermidina. La ornitina descarboxilasa se eleva cuando tienes un tejido que se está dividiendo rápidamente, como en los tumores. Muy buena idea, excepto que no funcionó: cuando hicimos los estudios en pacientes con cáncer (gliomas) había mucha acumulación, pero la acumulación no estaba dada por la presencia de la enzima, sino por la ruptura de la barrera hematoencefálica, lo cual no era lo que me interesaba; hay muchos compuestos que sirven para ver la disrupción de la barrera hematoencefálica, y lo que yo quería era un compuesto que me diera una idea de que tan rápido se dividían las células. En ese



© Arterótico 2007. Sergio González Angulo.

punto me puse a trabajar en la esquizofrenia, otra área que siempre me ha fascinado.

ES: ¿Seguías como voluntaria?

NV: Lo que sucedió en ese lapso de siete meses en que trabajé en lo de los tumores es que me dijeron en NYU: ¿por qué no haces una residencia en psiquiatría en vez de ir al MIT y te quedas a trabajar en investigación? Me había gustado tanto todo esto de la imagenología que dije bueno, me quedo.

ES: ¿Hiciste la residencia en psiquiatría en lugar de maestría y doctorado?

NV: Exacto, rechacé el doctorado (y la beca) e hice la residencia. En la residencia el enfoque era claramente la clínica, y a mí, ya como estudiante de medicina y luego a lo largo de toda mi residencia una de las patologías que más me han intrigado es la psicosis esquizofrénica. En la esquizofrenia se produce una disrupción de casi todos los procesos conductuales que podemos percibir en un ser humano, en la percepción sensorial (por lo que ocurren alucinaciones), en el proceso cognitivo (particularmente en lo que se refiere a los elementos de abstracción y de juicio), claramente en el componente afectivo, etcétera; además, está la ansiedad asociada

con el proceso del pensamiento paranoico. Se trataba, pues, de una oportunidad única para tratar de entender qué es lo que le pasa al cerebro en esas condiciones. Comencé a trabajar con la esquizofrenia haciendo imagenología. El primer trabajo que publiqué en imagenología fue en relación con el cáncer, pero los siguientes trabajos estuvieron relacionados con la esquizofrenia, y obtuve datos muy interesantes: yo creo que mis trabajos fueron los primeros en identificar que toda la sintomatología que se llama clásicamente “negativa”, que es la pobreza de pensamiento, todo eso está asociado a una caída del funcionamiento de la corteza frontal, y lo que nosotros estábamos diciendo es hasta qué punto eso era parte del proceso psicótico y no de los efectos crónicos del medicamento.

ES: ¿No hay acceso a esquizofrénicos que no hayan recibido tratamiento?

NV: No en Estados Unidos, donde la mayor parte de los pacientes son tratados; en ciertas partes del mundo probablemente sí. Al terminar la residencia me ofrecieron un trabajo que me llamó mucho la atención en la Universidad de Texas, en Houston; la razón por la que me



© Arterótico 2007. Ettore Sottsass.

llamó la atención fue por que habían creado un centro de imagenología fantástico, absolutamente fantástico. Yo era un poco *naïf* y me fui por el centro de imagenología.

ES: ¿Naïf? ¿En qué sentido?

NV: Porque si yo le estuviera hablando hoy a alguien que está en esa época de su vida le diría que su decisión acerca de dónde ir no debería estar marcada por el acceso a equipo o a edificios, sino por el acceso a las personas, a los científicos; desde entonces mi perspectiva es que lo más importante en un trabajo es quiénes van a ser tus colegas y colaboradores. Pero yo entonces no sabía, y lo que me llamó la atención fue el acceso a los recursos de imagenología. El caso es que llegué ahí y no había una estructura científica en lo que se refiere a la psiquiatría y rápidamente me di cuenta de que no había pacientes esquizofrénicos, básicamente porque no tenían un lugar para aceptarlos. Entonces empecé a ver que, sin embargo, había muchos pacientes admitidos con problemas por la cocaína. Yo había trabajado con Julián Villarreal, había trabajado mucho con los efectos de las drogas en animales de laboratorio. Una de las cosas que había aprendido, y lo había visto también en la residencia, es que los estimulantes pueden producir procesos psicóticos de diferente duración. Entonces me dije: bueno, no puedo estudiar esquizofrénicos, voy

a estudiar pacientes que tienen procesos psicóticos por administración de estimulantes, y me puse a trabajar con ellos. Pero aunque la cocaína puede producir un proceso psicótico, no es muy frecuente que esto ocurra; es diferente de la amfetamina y la metanfetamina, que lo provocan con mucha mayor frecuencia.

ES: Ahora está de moda la idea de que también los cannabinoides producen psicosis con alta frecuencia.

NV: Absolutamente.

ES: ¿Absolutamente, dices?

NV: Claro, yo lo he visto, y si no lo habíamos visto en el pasado es porque las concentraciones de tetrahidrocannabinol eran mucho menores de lo que la marihuana tiene ahora.

ES: O sea, ¿es un problema de selección de plantas, de concentración?

NV: De farmacología; la gente paga más por una marihuana más potente.

ES: Que antes se daba naturalmente en ciertas regiones; me acuerdo, cuando era joven existía la *golden* de Acapulco.

NV: Exacto.

ES: Había variedades que ieran famosas!

NV: Asíes.

ES: ¿Tú crees que esa es la razón por la que ha cambiado la incidencia de brotes psicóticos por el uso de cannabinoides?

NV: Absolutamente. Yo estuve trabajando en alguna época haciendo imagenología de individuos que abusaban de la marihuana; les inyectábamos el tetrahidrocannabinol para ver cómo respondía su cerebro, y con dosis altas puedes producir un fenómeno paranoide aun en sujetos acostumbrados a consumir dosis altas. Entonces, se trata claramente de una cuestión de dosis; obviamente hay diferencia de sensibilidades, como cuando alguien toma alcohol, las respuestas al alcohol varían muchísimo, o si tomas café es muy diferente a si te inyectas cafeína, los efectos van a ser muy diferentes. Me puse a trabajar con los cocainómanos

con la idea de tener un modelo para la psicosis, pero (tú trabajas en investigación y lo sabes bien) tienes una idea y de repente los datos se comportan de una manera que no esperabas: empezamos a realizar estos estudios y lo que encontramos es que los cerebros de los cocainómanos aparentemente tienen pequeñas áreas de infarto en el cerebro. Me puse a revisar y no hallé nada que dijera que la cocaína tenía efectos vasoactivos que pudieran producir hemorragias; sin embargo, había estudios sobre la anfetamina que indicaban que a la anfetamina puede producir en todo el cuerpo estas áreas de isquemia por vasoconstricción, así que probablemente lo que estaba pasando era algo parecido. En esa época los efectos dañinos de la cocaína no se conocían, se pensaba que era una droga muy benigna, así que cuando publicamos estos datos nadie nos creía. Después de la muerte de unos basquetbolistas famosos por problemas arrítmicos empezaron a darse cuenta de que la cocaína no era tan benigna; entonces se pensó en que quizá nuestros datos eran reales. También hubo casos de pacientes con parálisis faciales. Nuestros datos eran muy reales, lo que había sucedido es lo que muchas veces pasa en medicina: creemos que algo es muy benigno y hasta que nos sale varias veces en la cara no decimos “quizá tendríamos que tener un poco más de cuidado”.

ES: Usuarios de cocaína hay millones. Me imagino que la incidencia de estos casos es también dependiente de la dosis.

NV: Nosotros también trabajamos con pacientes que se inyectan cocaína en los que la dosis es mucho más alta. La cocaína inyectada no sólo tiene efectos vasoactivos (la cocaína es un vaso constrictor), sino también concurre otro elemento, y es que estás inyectando polvo que muchas veces puede contener contaminantes.

Ésa fue mi entrada al estudio del efecto de las drogas: una droga que supuestamente es muy benigna y resulta que no lo es, y con esta metodología pudimos ver claramente los efectos tóxicos de una manera que nadie había imaginado porque, claro, un infarto en el cerebro no necesariamente se deja ver clínicamente, todo depende de en dónde ocurre, depende de su tamaño; tú puedes tener una disminución del flujo sanguíneo y compensar, no necesariamente lo vas a observar, a

menos que sea muy severo. El caso es que lo publicamos y desde entonces eso se ha replicado varias veces, es uno de los efectos adversos de la cocaína, más problemático en las altas dosis que ocurren cuando la droga se inyecta o se fuma. Entonces empecé a entrevistar a estos pacientes y lo que me llamó la atención es lo altamente adictiva que es, y no en el sentido clásico que conocíamos en la heroína, que produce síndrome de abstinencia (*withdrawal*); no, la cocaína produce muy poco síndrome de abstinencia, pero en cambio genera una enorme compulsión de consumo. Me acuerdo de una paciente mía que llegó decidida a ingresar en el hospital, y lo que la hizo decidirse fue que ella tenía un auto Porsche, había estado en una fiesta consumiendo cocaína y quería más; entonces, para obtenerla, vendió su Porsche en trescientos o quinientos dólares, una cosa ridícula. Cuando se dio cuenta de lo que había hecho decidió acudir al hospital psiquiátrico y someterse a tratamiento. La cocaína puede producir ese patrón tan patológico de la conducta. Otra cosa que me llamó la atención acerca de los cocainómanos y que no sucede al mismo nivel con ninguna otra droga, es que en los individuos adictos a la cocaína ocurre un fenómeno que en inglés se denomina *bingeing*, y que consiste en que consumen la droga cada media hora durante veinticuatro o cuarenta y ocho horas, no duermen, comen casi nada o nada, sólo se drogan. Es fascinante tratar de entender qué es lo que sucede en el organismo de personas que caen en un estado de compulsión que es tan antifisiológico.

ES: Según tengo entendido, eso pasa también en las ratas.

NV: En las ratas pasa, claro, no sucede con la nicotina, ni con la heroína, pasa con la cocaína y probablemente ocurra con la metanfetamina, que yo sepa nadie lo ha estudiado. Entonces me puse a usar ese modelo pero ya no para entender la toxicidad ni la psicosis, sino para tratar de entender el proceso de la adicción, y yo digo que ésa fue realmente mi entrada al uso de la imagenología para comprender el proceso adictivo, que es una cuestión diferente a las otras dos que siempre me han interesado: conocer los efectos tóxicos de

las drogas, y comprender por qué las drogas pueden producir adicción; esta última pregunta está relacionada con el problema de la adicción, pero su enfoque desde el punto de vista de la investigación es distinto. Por ponerte un ejemplo, tienes el café, que es una sustancia psicoactiva intermedia, y una sustancia como el jugo de tomate, que te puede saber muy bien pero que no te va a producir adicción. ¿Cuál es la diferencia entre estos compuestos? Y fíjate que desde el punto de vista bioquímico hay muy pocos compuestos en la naturaleza o generados por seres humanos que pueden producir adicción. Entonces, ¿cuáles son sus características?

ES: Es algo que seguramente dependerá de las especies. Recuerdo haber leído algún trabajo en que Julián Villarreal hizo algo en caracoles; no era adicción, si no me falla la memoria era un síndrome de supresión en caracoles.

NV: De eso no me acuerdo, creo que nunca lo vi.

ES: Porque esto es una propiedad de la sustancia y del cerebro que la recibe, ocurre una interacción. La pregunta sería: ¿todos los cerebros que la reciben se hacen adictos? ¿Hasta qué nivel ocurre adicción en las especies?

NV: Los animales que se han usado tradicionalmente en estos estudios son mamíferos, aunque se están generando datos en moscas referentes al condicionamiento al alcohol, que es un proceso relacionado; se puede hacer que una mosca vaya a un lugar donde hay alcohol; se trata de un condicionamiento positivo a la sustancia.

ES: Uno pensaría que más bien se trata de una búsqueda de carbohidratos, las moscas van al azúcar.

NV: Pero en este caso lo puedes controlar, puedes crear una situación en donde tienes el alcohol con azúcar y el alcohol sin azúcar. Hay gente que está estudiando los efectos de la cocaína en peces, y claramente existen también efectos de condicionamiento. Erik Kandel hizo todo su trabajo sobre memoria con *Zachrysis* (un molusco), y una cosa fundamental en la adicción son los procesos de aprendizaje y condicionamiento porque,



© Arterótico 2007. Roberto Rugerío.

finalmente, ¿qué es la adicción? Como uno lo observa se trata de un animal que tiene una propensión a repetir la misma conducta, que puede llegar a la compulsión a pesar de efectos muy adversos; una rata puede desafiar a un dispositivo eléctrico que le produce dolor sólo para recibir la droga. No sé hasta que punto ese tipo de paradigmas se han usado en las moscas.

ES: Pero tú lo asocias más con condicionamiento y aprendizaje que con placer y dolor, que con emociones.

NV: Tiene que ver con cómo aprendes; aprendes con algo que es placentero, aprendes con algo que es doloroso. Si tú asocias un estímulo con algo que es aversivo, inmediatamente aprendes a evitarlo.

ES: Es la otra cara del aprendizaje, la carga emocional.

NV: Es importantísimo ese elemento positivo o negativo, porque es el que te permite memorizar un evento que después va a regular tu conducta. El caso es que me puse a trabajar para entender el proceso de las adicciones, y empecé a trabajar no sólo con la cocaína, sino que en paralelo trabajé con el alcohol con el fin de poder identificar aquellos efectos que eran comunes en dos drogas con farmacología muy distinta pero que comparten el hecho de que ambas producen dependencia.

ES: Sí, uno es depresor y el otro estimulante.

NV: Por eso empecé a trabajar en alcohólicos y en co-cainómanos, que consumen drogas muy diferentes, pero al final del día la dependencia es la misma. Rápidamente, cuando los datos empezaron a saludarme hubo

dos cosas que me llamaron mucho la atención: primero, la consistencia con que los pacientes presentaban niveles bajos de receptores dopaminérgicos, y segundo, lo que ocurría dependiendo de la etapa en que yo los estudiaba: si los estudiaba cuando habían consumido drogas el día anterior, había un área del cerebro que aparecía hiperactiva y era la corteza orbitofrontal, pero si los estudiaba cuando habían sido destoxificados, esa misma área se volvía muy poco activa metabólicamente; es decir, es un área que fluctúa dramáticamente de ser hiperactiva a ser hipoactiva.

ES: Yo concebía a la corteza orbitofrontal como una estructura que tiene que ver más bien con el control de la conducta social.

NV: La corteza orbitofrontal controla la conducta social, pero también una gran variedad de conductas; de hecho, la mayor parte de estudios que se han realizado sobre la corteza orbitofrontal tienen que ver con su papel en el control de la conducta apetitiva: si tú produces daño en la corteza orbitofrontal, los animales pierden la habilidad de regular la preferencia de un alimento con respecto a otro dependiendo de si lo han recibido antes o no. Por ejemplo, si tú comes un enorme sándwich y te ofrezco otro inmediatamente, a lo mejor sí te lo comes, pero si te ofrezco una tercera vez cuando acabas de comer dos sándwiches iguales probablemente ya no te va a interesar; o sea, cuanto más comes, menos interés despierta en ti el alimento, porque pierde su valor intrínseco dado que estás saciado. Eso es lo que hace la corteza orbitofrontal, pero si la dañan, aunque aún puedes enseñar a los animales a accionar una palanca para recibir comida, cuando les quitas la comida continúan accionando la palanca compulsivamente aun cuando la palanca ya no les da acceso a la comida, en tanto que los animales normales dejan de mover la palanca. Es decir, ocurre una disrupción en la corteza orbitofrontal que no les permite cambiar su conducta cuando las condiciones del estímulo cambian. Esto corresponde exactamente a lo que observamos en el proceso de drogadicción, en que el individuo que consume la droga no se puede saciar debido a que esa habilidad de cambiar de conducta en función de lo que está experimentando es regulada por la corteza orbitofrontal, que en el adicto funciona anormalmente.

ES: Claro, el hecho de que la corteza orbitofrontal de los adictos aparezca hiperactiva no quiere decir que esté funcionando bien.

NV: Exacto. Si estudias a un paciente con epilepsia, en el momento de una crisis estará hipermetabólico, fuera de la crisis estará hipometabólico. La explicación que tengo ahora, después de haber estudiado tantos años, es que la corteza orbitofrontal es la que asigna el valor a los reforzadores: si tu medio ambiente no te interesa, tu corteza orbitofrontal está hipoactiva; en cambio, si te someto a estímulos que son muy relevantes para ti, la hiperactivas. Por ejemplo, si a seres humanos no adictos se les priva de alimento y se les muestra ilustraciones de comida, la corteza orbitofrontal se activa. En un sujeto que consume drogas, que necesita la droga, todo se vuelve muy relevante porque está condicionado por una diversidad de estímulos relacionados con el consumo de la droga. El condicionamiento en el individuo que abusa de drogas puede ser de muy diversa índole como el amigo con el que tomo la cocaína, o a la jeringa con la que se inyecta la droga, pero también se condiciona a sensaciones internas, por ejemplo, las palpitaciones cardíacas o sudoración que se experimentan al tomar la droga. Todos estos estímulos condicionan al cerebro que predice la presencia de la droga; entonces, la corteza orbitofrontal en muchos de estos pacientes está metabólicamente hiperactiva porque todo se vuelve muy relevante desde ese punto de vista.

ES: Cierto, está asignando una relevancia anormal. ¿Esto tiene que ver con el modelo I-RISA (sigla de *Impaired Response Inhibition and Salience Attribution*) que ustedes propusieron?

NV: Un poco sí, I-RISA es un modelo que propusimos hace varios años; lo hemos desarrollado y actualmente es mucho más complejo, porque, por ejemplo, inicialmente no incorporamos el proceso de la memoria.

ES: Era incompleto.

NV: Efectivamente, quedaba a medias porque se enfocaba en la corteza orbitofrontal, que es la que le da el valor a un reforzador, y en la corteza del cíngulo, que se encarga de la inhibición de las conductas de deseo;



© Arterótico 2007. Claudia Pérez Pavón.

pero obviamente la amígdala es crucial en la generación del elemento emotivo. El modelo I-RISA trata básicamente de eso: de la polaridad entre el valor de un reforzador y la habilidad de inhibir la conducta. Desde entonces, una de las cosas que nuestros estudios han mostrado claramente es que el sistema de aprendizaje y condicionamiento es crucial, y aparentemente hay un cambio en la manera como responde el cerebro; eso está descrito para las respuestas fisiológicas, pero nosotros hemos observado algo similar en las personas adictas, en las que el sistema dopaminérgico se activa cuando están expuestas por primera vez a un reforzador, pero una vez que esperan ese reforzador las células dopaminérgicas no se activan, y sólo lo hacen ante el estímulo que lo condiciona, que lo predice. Es un modelo muy bonito de aprendizaje. Lo que hemos visto es que, en el adicto, la droga ha perdido la capacidad de aumentar la dopamina; no es que se vaya a cero, pero sí está atenuada de manera dramática y, en cambio, los condicionadores aumentan la dopamina enormemente. Ahora, ¿cuáles son las consecuencias de todo esto? El incremento de la dopamina en el cerebro humano está asociado con el deseo de tomar la droga, y esto lo podemos evaluar gracias a que en el humano existe la conducta verbal. Cuando aumenta la dopamina con algo condicionado, que es lo que sucede, viene

el deseo de tomar la droga (que tiene un efecto muy atenuado, pero todavía tiene algo de efecto); la droga aumenta más la dopamina, ese aumento de la dopamina refuerza el acondicionamiento, de manera que el adicto que toma la droga responde tanto al efecto del acondicionamiento como a los efectos farmacológicos de la misma, lo cual genera el deseo de volver a consumir la droga en cuanto acaba de consumirla. Esto resulta en una respuesta compulsiva.

ES: Es un mecanismo de retroalimentación positiva.

NV: Exactamente. Y en los adictos, la corteza orbitofrontal, que debería regular la actividad de las células dopaminérgicas, pierde esa capacidad de regulación y ya no puede controlar la activación del sistema dopaminérgico a nivel cognitivo, y entonces se vuelve una respuesta automática. Eso lo demostramos en un artículo va a salir en *Journal of Neuroscience*, me imagino que en uno o dos meses. El sistema de condicionamiento es crucial en la conducta adictiva, no es solamente que esté cambiado totalmente el valor que le das a una droga, también es claro que hay un problema de inhibición; los adictos tienen ese componente impulsivo, en ellos la corteza del cíngulo es anormal. Otra cosa que también es muy importante, y que solidifica este concepto, tiene que ver con los estudios genéticos que están haciéndose en los últimos años y que documentan el hecho de que los genes que diferencian al adicto

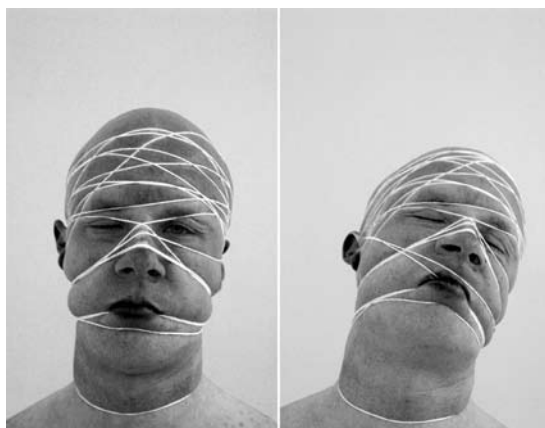
del no adicto son genes que codifican a proteínas involucradas en el aprendizaje, en los fenómenos plásticos de potenciación y depresión a largo plazo; ése no es mi trabajo, pero nosotros en el National Institute on Drug Abuse (NIDA) lo financiamos.

ES: La idea sería entonces que hay genes participando en este proceso.

NV: Sí, hay personas que se condicionan mucho más rápidamente que otras. El condicionamiento es fundamental para muchas cosas, es indispensable para nuestra vida.

ES: Y eso es lo que en la cocaína sería diferente a otras drogas, porque produce adicción de manera muy rápida, independientemente del elemento físico que disparan los opioides.

NV: Bueno, hay gente que se condiciona muy rápido y eso es bueno para formar interacciones sociales, por ejemplo, pero tiene un lado negativo. Entonces la pregunta sería: ¿por qué hay genes tan prevalentes que producen la vulnerabilidad a la adicción? La razón es que son útiles para un elemento muy positivo; lo que pasa es que si estás expuesto a las drogas este elemento te pone en una situación de gran vulnerabilidad. Pero, además, hay otra cosa muy importante en la adicción: el proceso de interocepción, es decir, la conciencia de tus necesidades internas; yo, por ejemplo, no soy muy buena con la interocepción, y así puedo pasar muchas horas y no percibo el hambre, pero me das comida y me la como. Lo mismo puede suceder con el adicto. Lo que alertó a los investigadores sobre la importancia de este sistema fue un artículo publicado por Bechara



© Arterótico 2007. Gabriel de la Mora.

hace como un año; se trata de un estudio retrospectivo en el que se documenta que pacientes fumadores con historia de accidente vascular cerebral (*stroke*) que afectó la corteza de la ínsula, el área 13 de Brodman, tienen una gran probabilidad de dejar de fumar.

ES: ¿Perdieron el deseo, el impulso?

NV: Exacto. Entonces, el modelo I-RISA destaca dos componentes muy importantes del proceso de la adicción, pero son simplemente dos componentes. Actualmente estoy manejando un modelo de cinco circuitos —dos de los cuales están en I-RISA— que interaccionan unos con otros.

ES: Estuviste en Texas y luego fuiste a Brookhaven. ¿Cuándo ocurrió eso?

NV: Tres años después.

ES: ¿Y desde entonces estás ahí?

NV: Básicamente, aunque hace cuatro años me moví a Washington, en donde estoy dirigiendo el NIDA; sin embargo, mantengo mi laboratorio.

ES: Estuve viendo los resúmenes del congreso, tienes quince presentaciones y me pareció que la mayoría de ellas era sobre cannabinoides y que había menos sobre cocaína. ¿Te estás moviendo hacia los cannabinoides?

NV: No, aunque efectivamente muchas de mis presentaciones al congreso tratan sobre cannabinoides.

ES: El mecanismo de la adicción a cannabinoides parece completamente diferente al de la cocaína o el alcohol. ¿Las personas que consumen cannabinoides son capaces de suspenderlos durante semanas y volverlos a consumir?

NV: No, la manera como la gente consume drogas varía dependiendo de las características farmacológicas del compuesto, y es la cocaína, por sus características farmacocinéticas, la que produce el patrón de *bingeing*. La metanfetamina tiene una vida media larga, de ocho o nueve horas, entonces no puedes consumirla cada media hora porque acabarías muerto muy rápidamente; sin



© Arterótico 2007. Elizabeth Castro Regla.

embargo, te produce una compulsión, es altamente adictiva. La cocaína y la metanfetamina son diferentes, ambas son muy adictivas, pero la primera tiene una vida media muy corta que induce a la administración frecuente, y la segunda tiene una vida bastante larga, pero con mayor potencia como estimulante que la cocaína. Los cannabinoides tienen una vida media larga, se acumulan en el tejido graso, de manera que nunca ocurre la caída rápida de estos estimulantes que promovería el deseo intenso de consumir más droga. El alcohol, curiosamente, tiene tantos efectos sobre muchos receptores, y aunque su vida media no es tan corta, su efecto psicoactivo estimulante es corto, y esto hace que la gente lo tome regularmente para mantenerse en ese estado. La nicotina se la administran periódicamente durante todo el día.

ES: Tú piensas, entonces, que esencialmente es la farmacocinética la que determina el patrón de consumo.

NV: La farmacocinética es muy importante, pero no es el único factor.

ES: Dijiste que desde chica tenías interés por el sistema nervioso, pero, ¿de dónde surgió ese interés?,

¿hubo algún hecho que fuera clave en tu vida y que te convirtió en una niña inquieta que se preguntara por el cerebro y por el sentido de las cosas?

NV: Desde que me acuerdo siempre he tenido una gran curiosidad. Dicen que la curiosidad mató al gato, pero a mí no me ha matado. Yo creo que la curiosidad es básicamente innata en los seres vivos, mira a los niños con su sínfin de preguntas, quieren saber, saber, saber; tú dices por favor, ya basta, pero ellos no terminan de preguntar. Un niño es alguien que no está contaminado y en él ves esa espontaneidad. Eso de que la curiosidad mata al gato tiene una razón de ser, porque los gatos son curiosos y no se contienen, van y exploran, es parte de un proceso innato en los organismos que se pueden mover; naturalmente las plantas no se pueden mover, así que no pueden ser curiosas.

ES: Respecto a tu historia familiar, ¿qué hacían tus padres?

NV: Mi padre es químico y estuvo trabajando muchos años en investigación; él tuvo un papel muy importante en el desarrollo de los anticonceptivos.

ES: Entonces vienes de una familia en donde había una cierta curiosidad académica, ¿crees que eso fue importante para que tú tuvieras esa curiosidad?

NV: Sí, definitivamente, yo no voy a negar que los padres tienen una gran influencia en tu formación, porque también me gusta muchísimo el arte y en un momento dado quise estudiar cine. Pero ahí tuvo más influencia mi padre en promover una carrera científica que mi madre, quien estaba más en el lado de las artes, pues era diseñadora. Así que por un lado tengo al padre científico y por el otro a la madre artista. Pero mi papá era más contundente y fue él quien tuvo más impacto.

ES: Si él tuvo que ver con el desarrollo de los anticonceptivos, imagino que trabajaría en SYNTAX. Ese grupo fue clave en esa historia.

NV: Exactamente, mi papá estaba en ese grupo, y su trabajo fue el desarrollo del método que permitió traducir la síntesis a una producción masiva; él fue quien desarrolló la síntesis industrial. Mi padre fue una gran influencia científica; además, su laboratorio estaba en la casa y nos inculcó mucho el pensamiento científico.

ES: Hay algo que me interesa mucho: recuerdo que, en algunos de tus trabajos, usas metilfenidato como sustituto de la cocaína

NV: Todavía lo uso.

ES: Eso me hace preguntarme qué pasa con el metilfenidato, ¿se comporta como lo hace la cocaína en el cerebro? Platícame un poco de esto, porque hay decenas de miles de personas tomando metilfenidato y no son adictas a la cocaína.

NV: Me interesé por el metilfenidato porque es muy similar a la cocaína desde el punto de vista farmacológico. En uno de mis primeros trabajos traté de entender por qué, si ambos tienen afinidad similar por los transportadores (razón por la cual la cocaína es tan altamente adictiva), por qué no se comportan igual. Una de las cosas que reportamos hace ya algunos años son los efectos farmacocinéticos. La cocaína tiene un efecto que entonces no se conocía: entra y sale del cerebro rápidamente; el metilfenidato entra al cerebro rápidamente, pero sale de manera muy lenta, es decir, ocupa los transportadores por un tiempo muy prolongado. Aparentemente, lo que está asociado con el viaje o la euforia (*high* en el original, no hay una buena manera

de expresarlo en español) es el cambio rápido de la dopamina, el delta por unidad de tiempo: cuanto más rápido ocurre más potente es. Cuando estas ocupando todos los transportadores al tomar la droga de nuevo no puede generar más este cambio súbito, lo cual interfiere con su habilidad de generar el *high*. En el caso de la cocaína, que entra y sale rápidamente, esto no es un problema, pero para el metilfenidato sí lo es, dado que ocupa a los transportadores por mucho más tiempo que la cocaína que, al ser tomada varias veces, va a saturar a los transportadores.

ES: En México, no sé en Estados Unidos, el metilfenidato se comenzó a prescribir masivamente hará unos quince años, ¿cuál es la perspectiva, qué ha pasado, cuál es la historia de las personas que lo han consumido?

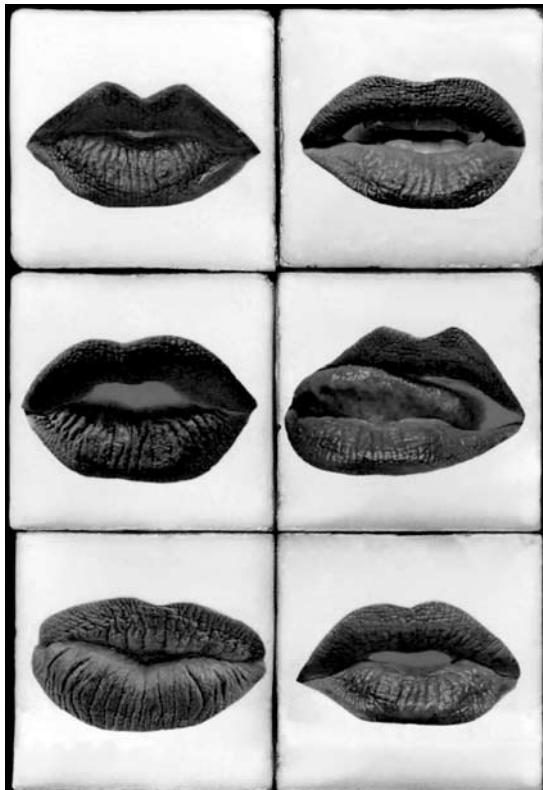
NV: Lo estamos monitoreando, es algo a lo que le estamos dando prioridad porque actualmente no hay suficientes estudios que nos permitan entender las consecuencias del uso de estos estimulantes, y no sólo es el metilfenidato, son también las anfetaminas, que son aún más potentes, el Aderall, etcétera.

ES: ¿Qué es el Aderall?

NV: Es un estimulante, como la anfetamina, que se usa para el déficit de atención; en Estados Unidos se le está dando a niños de tres o cuatro años, así que es muy importante estudiar las consecuencias a largo plazo. Mi perspectiva contempla dos aspectos: cuando suministras estos medicamentos a un individuo con diagnóstico de déficit de atención que le impide desarrollarse académica o socialmente, el uso de los medicamentos está indicado y ayuda enormemente; pero la realidad es que muchos niños y jóvenes que no tienen el problema están siendo medicados con estimulantes, y son esos casos los que me hacen preguntar cuáles son las consecuencias para su cerebro en desarrollo.

ES: Esta medicación innecesaria ¿es por influencia de la familia?

NV: Más que la familia son las escuelas, hay mucha presión por parte de algunas escuelas; he tenido casos



de padres que vienen a platicarme y me dicen: “es que me han dicho que si no lo medico lo van a sacar de la escuela”. Entonces, hay mucha presión a nivel escolar. En esta situación tenemos la obligación de investigar cuáles son las consecuencias de la medicación, si existe algún efecto negativo; a lo mejor no lo hay, pero es algo que hay que preguntarse.

ES: En México es casi una moda, es pasmoso.

NV: Por eso yo creo que tenemos la obligación de evaluar si existen efectos negativos a largo plazo, y si existen eso no quiere decir que no sea benéfico en un individuo con déficit de atención, sino que tienes que tener muchísimo cuidado en no prescribirlo a alguien que no lo necesita.

ES: ¿Y cuál es el estado actual de estas investigaciones?

NV: Actualmente hay varios estudios en desarrollo y van a empezar a salir esos resultados. Estamos haciendo trabajo en primates, porque en ellos puedes ver los efectos a dosis equivalentes a las que se le dan a los niños o adolescentes. Se trata de averiguar cómo el medicamento afecta el desarrollo del cerebro de estos animales, qué influencia tiene en su propensión a tomar drogas en la vida adulta, cómo afecta la atención, etcétera. En fin, he estado trabajando durante muchos años con el metilfenidato; de hecho, en estos días estoy trabajando en un artículo con datos muy interesantes sobre los efectos del metilfenidato en adultos, es un muy bonito estudio.

ES: ¿Pueden hacerse estudios de imagenología en humanos dándoles cocaína, o está prohibido?

NV: Esta prohibido dársela a una persona que no toma la droga dado que no debes exponerlo a una droga que lo podría volver un abusador o un adicto.

ES: Eso es claro, ¿y en adictos?

NV: En adictos es posible, pero lo interesante sería poder comparar la respuesta de un cerebro que tiene la patología con un cerebro que no la tiene, y eso no lo podemos hacer con la cocaína, entonces usamos metilfenidato.

ES: ¿Has hecho algún trabajo con otras drogas no adictivas? Pienso, por ejemplo, en los alucinógenos, que prácticamente no producen adicción.

NV: No, ninguno.

ES: Pero son interesantes, ¿no?

NV: Sí, lo son, pero como les digo a mis estudiantes: no puedes tratar de ir a todo lo que te interesa, porque entonces no vas a poder entender nada. En lo que estoy enfocando todo mi trabajo de investigación es en el proceso de la adicción, que es la pérdida del control, la compulsión, y en cómo es que las drogas producen esos efectos, es decir, en cuáles son sus efectos farmacológicos y cómo se pueden modificar, y en los componentes plásticos que llevan al proceso de la adicción.

ES: La esquizofrenia, que también tiene que ver con la corteza orbitofrontal, ¿quedó fuera de tu trabajo?

NV: De mi trabajo personal, por ahora sí, pero me interesa mucho como trabajo del instituto (NIDA) dado que los esquizofrénicos tienen un problema severo con la adicción a la nicotina: el noventa o noventa y cinco por ciento de los esquizofrénicos fuma, y su consumo de cigarro es mucho más alto que el de cualquier fumador.

ES: ¿Se trata probablemente de un mecanismo de autocompensación a través de la nicotina, que les hace sentirse mejor?

NV: El tabaco mejora sus procesos cognoscitivos.

ES: O sea, los esquizofrénicos se automedican.

NV: Probablemente, y cuando tienes una comorbilidad tan alta no podemos pensar que se trata de algo fortuito, y es muy importante investigar, porque así obtenemos información básica para entender los procesos que están motivando la conducta.

ES: La adicción al alcohol y al cigarrillo siempre las atribuye uno a cuestiones de tipo social, pero es probable que no sea así.

NV: No, porque los animales no tienen ningún componente social que los haga fumar o beber y sin embargo los puedes hacer consumidores compulsivos de estas drogas en el laboratorio.

ES: ¿Ocurre en los animales el que prefieran juntos el alcohol y la nicotina?

NV: No sé de estudios conductuales que hayan estudiado las preferencias del alcohol y la nicotina combinadas. Pero por otro lado, estudios en ratas han demostrado que con la nicotina se pueden compensar los déficits dopaminérgicos que ocurren con el uso crónico del alcohol.

ES: En alguna revista hablabas del arte; me parece recordar que pintas...

NV: Pintaba.

ES: ¿Ya no?

NV: ¿A qué hora? Desde que tomé la dirección del NIDA hace cuatro años y meses no pinto más, y es que no quiero dejar mi trabajo científico, entonces *something has to go*: el arte. Antes pintaba hasta la una o dos de la mañana; hoy ya no puedo hacer eso.

ES: ¿Estas direcciones son por periodos muy largos?

NV: Varía, dependiendo de las personas. Hay directores que han durado quince o veinte años. Yo tomé este cargo porque es una oportunidad extraordinaria para intentar cambiar el sistema y tratar de facilitar el desarrollo de medicamentos y tratamientos de prevención, pero cuando pierda el interés ya no lo voy a hacer, porque esto es algo tan importante que la gente que lo haga debe tener un compromiso total.

ES: Finalmente, ¿cómo ves la ciencia en México? Tú te formaste en México, ¿qué nivel sentiste que tenías en tu formación cuando llegaste aquí?

NV: Yo me sentí muy bien. Llegué de México e hice una residencia en psiquiatría, pero también hice los exámenes para entrar al MIT y tuve una de las más altas calificaciones.

ES: En la UNAM tu rendimiento era obviamente alto, ¿pero tenías compañeros con un nivel equivalente?

NV: Siempre fui de las mejor calificadas de mi generación, y cuando llegué a la residencia también estuve dentro de las diez mejores calificaciones de los Estados Unidos. Yo reconozco mucho a la educación médica en México, es una forma de educación que te permite una



© Arterótico 2007. Ambra Polidori.

flexibilidad enorme; yo terminé la facultad en 1981, y en ese entonces tú podías elegir los hospitales y los maestros con los que querías estudiar. Entonces, si elegías los mejores lugares, podías aprender lo que quisieras. Era una educación extraordinaria.

ES: ¿Tienes algún intercambio científico con mexicanos?

NV: Mantengo ciertas relaciones, por ejemplo, con Silvia Cruz, que fue la última estudiante de Julián Villarreal, muy brillante. Con ella hicimos trabajos más bien teóricos, con algo de experimental. Me gustaría trabajar más con Silvia, porque es muy buena; Julián escogía muy bien a la gente con la que trabajaba. Por otro lado, me gustaría hacer una red de investigadores hispanoamericanos en sustancias de abuso, así que por ahí también interacciono, por ejemplo, con Humberto Nicolini, del Instituto Nacional de Psiquiatría. También interacciono con María Elena Medina Mora, quien es una de las investigadores de mayor influencia internacional en el área de los estudios epidemiológicos sobre las sustancias de abuso por su estupendo trabajo en Latinoamérica y su visión sobre el problema de las drogas.

ES: ¿El NIDA financia proyectos de investigación fuera de los Estados Unidos? ¿Tiene interés el NIDA en los asuntos referentes al uso de drogas en Latinoamérica?

NV: Nosotros financiamos a investigadores internacionales, pero debido a que nuestros recursos son limitados le damos prioridad a investigaciones sobre drogas y el SIDA y sobre el tabaco. Una de las cosas que hemos identificado a través de María Elena Medina Mora, de hecho fue su idea, es que podemos invertir –no nos cuesta mucho dinero, y es una inversión muy buena– para ayudar a educar a investigadores de tal manera que ellos puedan utilizar los recursos y la infraestructura que existen en sus países. Es un programa que iniciamos por sugerencia de María Elena, que repito es una persona muy valiosa.

ES: ¿Tienes actividades científicas en México o ya te desconectaste totalmente? ¿Te han invitado a algún congreso de fisiología como ponente?

NV: Me invitan bastante a México, pero me es muy difícil porque viajo mucho y tengo tantas actividades que me es difícil coordinarlo. Estuve, por ejemplo, en el congreso que se hizo en memoria del doctor De la Fuente, hace como dos años; el año pasado estuve en un congreso de neumología. Creo que voy más o menos una vez al año a algún congreso científico en México.

ES: De los científicos mexicanos actuales eres probablemente la más distinguida, y yo creo que saberlo es muy importante para la comunidad. Me sorprende que en México muy poca gente sabe de ti, y pienso que es importante que la gente se dé cuenta de que se puede llegar lejísimos.

NV: Sería inadecuado decir que soy la más distinguida dado que hay excelentes investigadores en México y es realmente arbitrario determinar quién es más distinguido. Por mi trabajo como directora del NIDA tengo mucha visibilidad, lo cual otros investigadores no tienen. Hay algo benéfico en esta visibilidad y es que al ser mujer rompo los esquemas, puesto que el liderazgo del sistema médico lo han tenido básicamente los hombres. La idea es que las mujeres, trabajando o es-



© Arterótico2007, Adolfo Pérez Butrón.

tudiando en campos médicos, tengan un ejemplo para que no piensen que hay cosas que no pueden conseguir porque tienes que ser hombre para hacerlo. Entonces, como hispanoamericana y como mujer es importante servir de ejemplo para las muchachas que comienzan, tomando posiciones de liderazgo en terrenos que tradicionalmente han sido dominados por los hombres, y demostrar que realmente sí se puede.

ES: En mi laboratorio, por ejemplo, la mayoría es de mujeres, una mayoría apabullante.

NV: También aquí, en el congreso, hay muchísimas mujeres.

ES: En México están empezando a ser mayoría.

NV: A mí me gusta que haya muchas mujeres. Estando en lugares como Brookhaven National Laboratory, que es un laboratorio de físicos, he estado rodeada básicamente por hombres. Pero la diversidad humana te permite abordar los problemas con una mayor profundidad. La diversidad es algo muy benéfico para el pensamiento científico.

ES: Muchas gracias por esta conversación.