

El PLACER, el cerebro y las nuevas drogas

Enrique **Soto**

El placer es una expresión psíquica básica que se ha desarrollado a lo largo de la evolución y contribuye a la adaptación al medio ambiente. Placer y dolor forman un par indisoluble que constituye uno de los principales motores de la conducta, no es una dicotomía fácil, sobre todo cuando de humanos se trata: hay dolores placenteros (masoquismo) y placeres dolorosos (el amor del poeta o, más mundano, la comida picante). Los mecanismos neuronales que disparan esa sensación que llamamos placer contribuyen a actos tan básicos como el buscar el pecho de nuestras madres para amamantarnos. En parte gracias al reforzamiento positivo que producen las experiencias placenteras, o al negativo que producen las experiencias dolorosas, es que reconocemos a nuestras familias, comemos, aprendemos, nos reproducimos, etcétera. El comportamiento en los animales y, en parte importante, en el hombre, está dirigido en su forma más general a satisfacer necesidades básicas que se han sintetizado en las cuatro “C”: comer, correr, combatir, copular.¹ La primera y la última no requieren mayor aclaración. El correr y combatir se refieren a los actos de defensa de la integridad del animal en presencia de una agresión, como pudiera ser un predador, caso en que se combate o se huye. Las cuatro “C” están relacionadas con la expresión emocional y su activación puede ser sumamente compleja. Baste imaginar un animal hambriento—apetito—que busca desesperadamente alimentarse—consumación. Durante

el proceso apetitivo, el animal despliega una conducta emocional intensa y agresiva, que en caso de presentarse obstáculos para su realización produce un alto nivel de agresividad y en caso de frustración, estrés. Durante la consumación se obtiene el refuerzo positivo, en este caso, la satisfacción del comer, que seguramente en los animales es tan intensa como en el humano. En el hombre las emociones se traducen no sólo en un impulso para la conducta, sino en procesos cognitivos: miedo para el correr, hambre para el comer, amor para el copular o reproducirse, furia para el combatir.

Aunque nuestra especie lucha constantemente contra su animalidad y cuenta con una neocorteza bien desarrollada que le permite controlar sus emociones, inventar mitos, creencias y teorías que son la base para desarrollar su voluntad, sus opciones de vida y hasta la ilusión del libre albedrío,^{2,3} el placer juega un papel clave en la determinación de nuestros actos, y son precisamente los procesos cerebrales que originan esta sensación de bienestar los que se ven afectados por diferentes sustancias adictivas. Se ha llegado a la conclusión de que la adicción se debe a que las drogas activan sistemas neuronales normalmente relacionados con la sensación de placer. La adicción es un mecanismo natural relacionado con el reforzamiento positivo que produce la consumación de los patrones conductuales que disparan las emociones; es un mecanismo de adaptación y su existencia es consecuencia natural de la operación de circuitos neuronales relacionados con las motivaciones.

Por otra parte, las regiones cerebrales relacionadas con el dolor, o más bien, el displacer, para decirlo de forma más general, son también fundamentales en nuestra adaptación al medio, ya que nos permiten evitar aquellos comportamientos y condiciones que pudieran producir daño al organismo. De ahí que algo que nos ha hecho daño al comerlo produzca repugnancia; otro ejemplo es la aversión que sentimos los humanos a los sabores amargos o extremadamente ácidos, lo cual constituye una protección natural contra la acción de diversas sustancias tóxicas.⁴

Sin los mecanismos cerebrales que generan el placer y el dolor, el hombre estaría completamente desmotivado y, tal como sucede en algunas patologías

psiquiátricas, prácticamente inmovilizado y sin interés en atender a su medio ambiente ni a sí mismo. Ciertamente, se puede pensar en contraejemplos: actos generalmente heroicos que difícilmente pueden relacionarse con el bienestar del individuo. Para comprenderlos basta saber que el placer es uno entre muchos elementos que determinan la conducta y los gustos del individuo, pero hay circunstancias en que se ponen en acción procesos psíquicos superiores, especialmente desarrollados en el hombre, y que rebasan con mucho el determinismo de las conductas básicas (Figura 1).

Desde los años cincuenta se sabe que un conjunto muy importante de neuronas que forman el haz medial del cerebro anterior están íntimamente relacionadas con las sensaciones placenteras. Se ha llegado a la conclusión de que los compuestos que afectan la actividad de este haz neuronal del cerebro anterior, así como también de otras regiones que dependen principalmente de la concentración de dopamina, son los que producen efectos adictivos.⁴ Como ya anotamos, la adicción, en cierta forma, es el extremo de un proceso natural por medio del cual se establece el gusto y las preferencias del individuo. De hecho se ha propuesto que la adicción y ciertas patologías psiquiátricas como la esquizofrenia forman los extremos de un *continuum* neuroquímico.⁶



© Daniel Machado, de la serie *Piernas y bandoneón*, 2004.

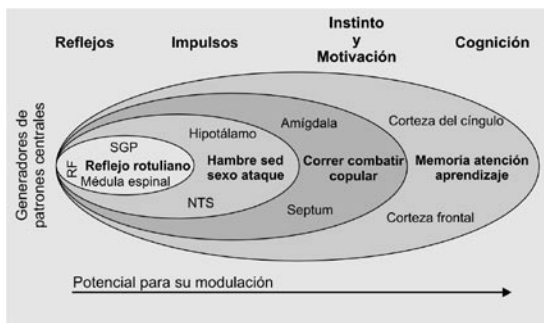


FIGURA 1. Organización de la conducta. Las elipses representan zonas de reclutamiento neuronal durante la expresión emocional y la experiencia. Cada elipse muestra una categoría conductual, desde las que tienen un menor potencial para su modulación, como los reflejos que son patrones motores fijos, cuyo substrato neuronal tiene un potencial para su modulación sumamente limitado, por no decir nulo, hasta la cognición cuyo potencial de modulación es máximo. NTS: núcleo del tracto solitario; SGP: sustancia gris periacueductal; FR: formación reticular. (Modificado de Arbib y Fellous.²¹)

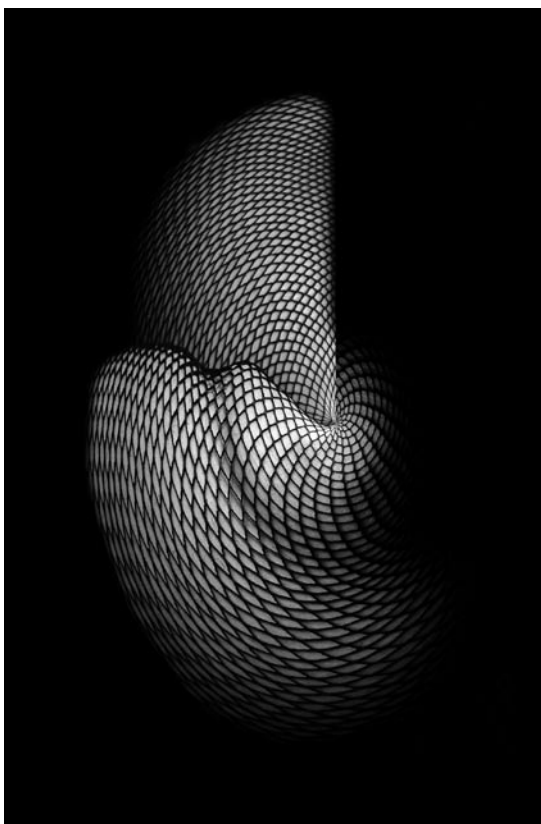
La mayor parte de las drogas con efectos sobre el sistema nervioso y que generan adicciones actúan modificando los niveles de neurotransmisores en el cerebro, produciendo cambios en la percepción y en los procesos del pensamiento. La activación del haz de fibras dopaminérgicas del cerebro anterior determina la consecuente sensación placentera y la activación del proceso adictivo. Ésta es la que denominamos adicción psicológica, la cual, en gran medida, es determinante para que un individuo se inicie en el uso de una droga “recreativa” (llamo drogas recreativas a las que se consumen únicamente con el fin de obtener un deleite o participar en un cierto grupo social, tribu o fiesta). Posteriormente, se producen fenómenos de tolerancia que obligan a incrementar la dosis de la droga y, finalmente, con el empleo crónico pueden desarrollarse otros procesos de índole metabólica que llevan al sujeto a la dependencia física.⁷

Según su efecto dominante, las drogas se clasifican como: narcóticos, depresores, estimulantes y alucinógenos. Existen algunas otras sustancias que se consumen de forma abusiva (como los esteroides) de las cuales no me ocuparé en este artículo. Tampoco abordaré los productos inhalados, los cuales tienen un efecto difuso en el sistema nervioso central.

En los países desarrollados ha adquirido gran popularidad un grupo de drogas –las llamadas drogas del *all night dance* o *club drugs*– entre las cuales se encuentran el flunitrazepam (*roofies*: Rohipnol®), el MDMA (*éxtasis*: 3, 4-Metilenodioximetanfetamina), el GHB (*liquid x*, *Georgia home boy*, *Goop*, *gamma-oh*, y *grievous bo-*

dily harm: gama hidroxibutirato), la ketamina (*special k*), las metanfetaminas y el ácido lisérgico (LSD). Además, otras drogas de uso más amplio, en particular en los grupos sociales económicamente más pudientes, son la cocaína, el Ritalin® (metil fenidato) y el Nubain® (nalbufina, es un analgésico narcótico de abuso más frecuente entre médicos y enfermeras), todas ellas con un alto poder adictivo.^{8,9}

Desde el punto de vista de la investigación biomédica, las áreas con mayor actividad en relación con el asunto de las drogas son las dirigidas a definir las bases genéticas de las adicciones, al estudio de los correlatos neurofisiológicos y neuroquímicos del consumo crónico de las drogas, y al análisis de los factores de riesgo para las adicciones. De forma paralela, la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de diversos padecimientos, así como para el control del dolor, arrojan como subproductos algunas de las que serán las drogas adictivas del futuro. Las empresas farmacéuticas introducen constantemente al mercado nuevos derivados de productos ya existentes con el fin de escapar de los controles que ejerce el gobierno sobre determinados medicamentos. Surgen así las llamadas drogas de diseño. Éstas son variantes de fármacos disponibles en el mercado. A partir de un compuesto con efectos fisiológicos conocidos, por medio de series de reacciones químicas, se pueden añadir o quitar segmentos a la molécula (agregando un grupo metilo, generando una nueva sal, oxidando la molécula, etcétera) construyendo una infinidad de compuestos con diversos efectos en el organismo. Por ejemplo, se conocen más de cuatrocientos derivados del fentanil (*China white*, analgésico narcótico) y muchos de ellos, se producen en laboratorios clandestinos. Existe también información detallada en diversas publicaciones y en Internet, acerca de las reacciones químicas necesarias para producir derivados de la cocaína sesenta veces más potentes que la sustancia original. Para algunos laboratorios clandestinos debe ser irresistible la tentación de convertir un kilo de coca en un producto mucho más efectivo, con enorme valor agregado (el efecto Midas de la química que algunas compañías han sabido aprovechar tan inteligentemente). Ciertamente, resulta cada vez más complicado obtener compuestos de interés biológico, pero no



© Daniel Machado, de la serie *Piernas y bandoneón*, 2004.

debemos olvidar ejemplos como el del ácido acetilsalicílico (aspirina), que era un desecho químico (justamente de la compañía Bayer), y ha resultado ser una de las sustancias más usadas en la historia.

Un campo muy activo en investigación y que tiene un alto potencial relacionado con la aparición de nuevas drogas recreativas, es el relacionado con la marihuana, los cannabinoides (ingrediente activo de la marihuana: delta-9-tetrahidrocannabinol) y su congénere endógeno: la anandamida (llamada así a partir de la palabra *ananda*, que en sánscrito quiere decir bienaventuranza, bienestar interior).¹⁰ El hecho de que hoy se legalice ya, en algunos países, el uso de la marihuana para el tratamiento de las náuseas y el vómito en pacientes bajo tratamiento antineoplásico, para prevenir la pérdida de peso en pacientes con SIDA, o para aliviar la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple, constituye un aliciente importante para que diversas compañías farmacéuticas dediquen un esfuerzo a la búsqueda de derivados activos de los ligandos cerebrales de los receptores a cannabinoides.^{11, 12, 13} La

idea detrás de los estudios que pretenden desarrollar nuevos fármacos es disociar los efectos de la molécula original. Así, por ejemplo, resultaría muy útil obtener un fármaco que mantenga el poder antivertiginoso de un cigarrillo de marihuana, sin que tenga efectos de tipo psicológico y sin que produzca adicción alguna. Un resultado seguro de estas investigaciones será que algunos derivados químicos sintéticos de los cannabinoides tendrán una mayor potencia que el producto original, constituyendo entonces una fuente de nuevos compuestos de uso recreativo. Seguramente también, en los años venideros, viviremos la aparición de una nueva clase de drogas, fármacos relacionados con la disponibilidad intracerebral de la anandamida, que es el ligando endógeno (que se produce normalmente en el cerebro) para los receptores a cannabinoides. Se está trabajando también en el desarrollo de moléculas que prolonguen la vida media de la anandamida en el cerebro, aumentando así sus niveles basales, lo cual producirá, en cierta forma, un “viaje interminable” o, por lo menos, muy prolongado.

Otro campo sumamente activo de investigación es el relacionado con los opiáceos.^{14, 15} La goma de opio y sus principales derivados, la morfina y la heroína, constituyen una fuente aparentemente inagotable de drogas, adicciones y fármacos milagrosos. La morfina es aún hoy uno de los fármacos de elección en diversos tratamientos médicos y su uso clínico va en aumento día con día. La investigación de los opiáceos es un área de estudio intensivo, ya que estos compuestos están en la base de los mecanismos neuronales de la percepción del dolor.¹⁶ Éstas son drogas que se relacionan directamente con el binomio placer-dolor. No debemos olvidar que los médicos del siglo pasado concebían a la morfina como el remedio que Dios dio al hombre para mitigar el dolor y el sufrimiento en esta vida (Thomas Sydenham, 1624-1689, de quien se dice su “botiquín” fue sencillo: hierro y quina como roborantes; antimonio y mercurio como evacuantes; opio en forma de “láudano de Sydenham”, y otros sedantes y narcóticos). El compuesto análogo de la morfina con mayor perspectiva para el desarrollo de nuevos y potentes derivados es la etorfina, que posee una capacidad analgésica mil veces mayor que la propia morfina, y su síntesis en el laboratorio es relativamente simple a partir de algunos productos no sujetos a control estricto.

La fenciclidina (PCP o polvo de ángel) y la ketamina constituyen ejemplos de sustancias cuyo mecanismo de acción en el cerebro es muy peculiar, ya que estas drogas actúan modificando la actividad de las principales vías excitadoras (glutamatérgicas) del sistema nervioso. Ambas son sumamente riesgosas (se han reportado casos en que la fenciclidina puede precipitar episodios psicóticos) y pueden producir la muerte por sobredosis. La ketamina fue sintetizada en 1962 en un intento por obtener un anestésico más seguro que el PCP ya que este último produce alucinaciones y convulsiones. La ketamina típicamente produce la experiencia de “salir del cuerpo” en quienes la consumen. El interés en esta clase de compuestos radica en que pueden usarse como anestésicos y la ketamina como analgésico.¹⁷ Por eso, desde hace varios años, se ha buscado (sin éxito) separar sus efectos psicológicos de sus otras acciones, a fin de obtener fármacos de uso clínico.¹⁸

Las anfetaminas son otra fuente importante de drogas psicoactivas. En este caso, las compañías farmacéuticas han pretendido dissociar sus efectos estimulantes y adictivos de su capacidad para disminuir el apetito. Uno de los derivados más interesantes de las anfetaminas es el éxtasis que ha dado origen a toda una nueva clase de drogas denominadas entactógenos o empatógenos por su capacidad para despertar en el individuo un autorreconocimiento y autoestima que origina una fuerte empatía hacia los otros, y eliminar mecanismos psicológicos de defensa, permitiendo al individuo reconocer y comunicar experiencias sumamente personales, y eventualmente dolorosas —o hasta inaceptables— y que por ende han sido reprimidas.^{19,20} La síntesis de las anfetaminas y de los cientos de sus derivados es relativamente simple, razón por la cual se han convertido en drogas con amplia disponibilidad. No obstante, son algunos de los compuestos recreativos con los que se ha asociado un mayor número de accidentes graves por intoxicación. Su disponibilidad y su bajo costo los han convertido en fuente de adicciones en los Estados Unidos y, quizá, también en nuestro país. Lamentablemente, la sobredosis es frecuente y sus efectos en el sistema nervioso central son devastadores.

Un aspecto interesante y que poco se tiene en cuenta es el descubrimiento que los propios usuarios realizan de nuevas formas de aplicación de drogas o

sustancias ya existentes en el mercado. La administración de la cocaína y de la metanfetamina en cigarrillos produce efectos significativamente diferentes a los que se observan cuando las drogas se administran por la vía usual. Igualmente, el reciente aumento en el consumo del LSD es debido a que en dosis menores (hoy se hacen pastillas de alrededor de 60-90 mg, en comparación con las pastillas de 200-300 mg de los años sesenta) se puede hacer un uso mucho más amplio de la droga, ya que sus efectos en bajas concentraciones no impiden la interacción social activa. Algo semejante sucede con el metilfenidato (Ritalin®), que es un fármaco indicado en el déficit de atención por hiperactividad en niños y cuyo consumo en adultos ha ido en constante aumento. También el mejoramiento genético en el cultivo de especies como la marihuana ha permitido que el contenido de delta-9-tetrahidrocannabinol aumente en las plantas de una media de 3.2% en 1977 a 12.8% en 1997 (datos de los Estados Unidos), con lo que cada “toque” suministra una dosis cuatro veces mayor.²¹

Éstos son tan sólo algunos aspectos de la investigación que guían al desarrollo de nuevas drogas. Éste es un campo del saber sumamente amplio y con muchas aristas en el cual confluyen la química, la medicina, las neurociencias, la psicología y el derecho, y del cual hemos hecho un esbozo. No cabe duda de que la utopía de encontrar una sustancia que produzca felicidad está siempre presente en la mente de aquellos que se dedican al desarrollo de nuevos psicofármacos. Resultado de esta indagación son muchas de las drogas recreativas que hoy circulan por el mundo. Destacan también aquellos fármacos que se venden bajo prescripción médica y que, como los antidepresivos y antipsicóticos modernos, afectan la actividad mental de tal forma que en mucho se acercan a la utopía de obtener una droga ideal. Los fármacos antidepresivos de hoy constituyen una fuente inagotable de exploración y curiosidad y, en algunos años, es posible que todos los seres humanos, en uno u otro momento de nuestras vidas, consumamos, tal como lo hacemos hoy con las aspirinas, un psicofármaco que nos ayude a enfrentar los pesares de la vida. Esta exploración, que comenzó hace ya varios siglos, originalmente realizada por ensayo y error, actualmente se basa en los más avanzados



© Daniel Machado, de la serie *Piernas y bandoneón*, 2004.

conocimientos de la química y la investigación biomédica y quizá nunca termine de proveernos de oportunidades y problemas.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Pribram KH. A review of theory in physiological psychology. *Annu. Rev. Psychol.* 11 (1960) 1-40.
- ² Fellous JM. Neuromodulatory basis of emotion. *The Neuroscientist* 5 (1999) 283-294.
- ³ Searle JR. *Libertad y neurobiología*, Paidós, Barcelona (2005).
- ⁴ LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. *Scientific American* 270 (6) (1994) 50-57.
- ⁵ Volkow ND, Fowler JS y Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J. Clin. Invest.* 111 (2003) 1444-1451.
- ⁶ Pellicer F. De la nave de los locos a los fármacos de la razón. *Elementos* 60 (2005) 39-43.
- ⁷ Nestler EJ y Malenka RC. The Addicted Brain. *Scientific American* 290 (3) (2004) 78-85
- ⁸ www.erowid.com
- ⁹ Escotado A. *Aprendiendo de las drogas. Usos y abusos, prejuicios y desafíos*, Anagrama, Barcelona (1995).
- ¹⁰ Devane WA, Hanus L, Brever A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Madelbound A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of the brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258 (1992) 1946-1949.
- ¹¹ Iversen L. *The science of marijuana*, Oxford University Press, NY (2000).
- ¹² Rodríguez U, Carrillo E y Soto E. Cannabinoides: neurobiología y usos médicos. *Elementos* 60 (2005) 1-9.
- ¹³ Vargas H. "Informe marihuana" en *La realidad alterada*, Glockner J y Soto E (compiladores), Debate-Random-House Mondadori, México (2006) 157-194.
- ¹⁴ Vega R. Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción. *Elementos* 60 (2005) 11-23.
- ¹⁵ Astorga L. *El siglo de las drogas*, Plaza & Janés, México (2005).
- ¹⁶ Scholz J, Wolff CJ. Can we conquer pain?. *Nature Neurosci.* 5 (2002) 1062-1067.
- ¹⁷ Ketamine: a misunderstood analgesic?, editorial. *British Medical Journal* 332 (2006) 1466.
- ¹⁸ Ahmadi A, Mahmoudi A. Synthesis with improved yield and study on the analgesic effect of 2-methoxyphencyclidine. *Arzneimittelforschung.* 2006;56 (5) 346-50.
- ¹⁹ Gainza I, Nogué S, Martínez Velasco C, Hoffman RS, Burillo-Putze G, Dueñas A, Gómez J, Pinillos MA. Intoxicación por drogas. *Anales Sistema Sanitario de Navarra* 26, Suppl. 1(2003) 99-128.
- ²⁰ Escotado A. *Historia general de las drogas*, Tomos I, II, III, Alianza Editorial, España (1995).
- ²¹ Arbib MA y Fellous JM. Emotions: from brain to robot. *Trends in Cognitive Sciences* 8 (2004) 554-561.