

Neurobiología de la locura

RICARDO TAPIA

Los pensamientos son a los deseos como vigilantes o espías que ponen orden y encuentran el camino hacia las cosas deseadas... Porque no tener deseos es estar muerto; tener pasiones débiles es embotamiento; tener pasiones indistintamente por todo, veleidad y distracción; y tener pasiones más fuertes y vehementes que lo que ordinariamente se ve en otros es lo que los hombres llaman locura... En resumen, todas las pasiones que producen conductas extrañas se incluyen bajo el nombre de locura.

Thomas Hobbes, *Leviathan*, 1651

Sólo por momentos dejaba de rascarse los brazos, que ya se habían convertido en delgadas prolongaciones de su cuerpo cubiertas por escaras y rastros de sangre, fruto de esa irreprimible y frenética actividad autodestructiva. Todo lo que la rodeaba le parecía hosco, intolerable e intolerante, y se sentía constantemente perseguida y amenazada por las personas con quienes convivía. Quizá por eso en los momentos más inesperados, que eran muchos, las agredía sin razón aparente, casi siempre verbalmente pero a veces acompañando las palabras con gestos y actitudes físicamente amenazadoras, armada con lo primero que tenía a la mano, tijeras, cuchillos de la cocina, objetos pesados. Difícilmente podía concentrarse en algo, casi no comía, dormía muy mal, se levantaba de la cama repetidamente, se mostraba siempre inquieta, desasosegada, voluble, enojada, a veces eufórica, otras triste. En sus pocos ratos de tranquilidad parecía ser la misma de antes, pendiente de las necesidades de los demás, sonriente y de buen humor, tranquila y solícita. Pero esos estados eran cada vez menos frecuentes. Ya nadie sabía qué hacer con ella, cómo tratarla, hablarle, ayudarle, sacarla de ese estado insoportable para ella misma y para sus allegados. Nadie se atrevía a decirlo, pero la sensación que todos compartían era que se estaba volviendo loca.

Empezaron a observarla más cuidadosamente, a vigilarla, a seguir sus pasos, con el doble propósito de cuidarla para impedir que cometiera algún acto irreversiblemente destructivo contra ella misma o contra alguien más, y de intentar

encontrar algún camino, una salida a la desesperante situación que vivían. A base de paciencia, de suspicacia y de orientación médica —ella se negaba constante y terminantemente a ir con los médicos—, un día descubrieron que, siempre a escondidas, con el mayor sigilo y cuidado para no ser vista, frecuentemente ingería unas pastillas. Les tomó algún tiempo localizar el sitio, siempre cambiante, en el que escondía esas píldoras, pero al fin lo lograron: la loca, la paranoica autodestructiva, la maníaca agresiva, era simplemente una adicta a la anfetamina. Curada la adicción y por consiguiente habiendo dejado de ingerir la droga —lo cual, entre paréntesis, se logra sólo con un difícil y largo tratamiento—, la locura desapareció completamente.

Aunque el cuadro que acabamos de describir no corresponde exactamente al de la locura, o a lo que en términos médicos se denomina esquizofrenia, uno y otro sí se asemejan en varios aspectos importantes, como son la paranoia, los periodos de agresividad y las alteraciones emocionales. A diferencia de lo que sucede con la adicción a la anfetamina, no conocemos las causas ni los mecanismos de la esquizofrenia, enfermedad devastadora por sus consecuencias sociales, ya que se manifiesta desde edad temprana —generalmente entre los 15 y los 35 años—, persiste por todo el resto de la vida de los individuos y afecta aproximadamente a 1% de la población, independientemente de países (desarrollados y subdesarrollados) o razas.

Entre los síntomas característicos de la esquizofrenia se encuentran los desórdenes del pensamiento y las alteraciones en la percepción, que se manifiestan como alucinaciones visuales, olfatorias y, más frecuentemente, auditivas, así como fantasías que rebasan cualquier sentido de la realidad, como el convencimiento de ser personaje de la historia. En la mente esquizofrénica, que quizá se defina mejor como mente fracturada que como mente dividida, el pensamiento a menudo pierde su ilación característica y se vuelve erróneo, variable e independiente de la realidad, de manera que asocia extrañamente los objetos que percibe con, por ejem-

plo, personajes que lo vigilan, lo persiguen o tratan de controlarlo. Sin embargo, esto no quiere decir que el esquizofrénico no razone lógicamente. Como lo describió en 1689 John Locke (*An Essay Concerning Human Understanding*):

No me parece que los locos hayan perdido la facultad de razonar, sino que, habiendo asociado algunas ideas muy equivocadamente, las toman por verdades; y yerran como los hombres lo hacen cuando arguyen apropiadamente pero partiendo de principios equivocados. Porque, aunque por la violencia de sus imaginaciones aceptan sus fantasías como realidades, deducen correctamente de ellas. Así, se encontrará un hombre distraído que al imaginarse ser rey congruentemente solicita el respeto, la obediencia y la ayuda debidas; otro que se piensa hecho de vidrio, toma todas las precauciones necesarias para preservar su frágil cuerpo... Aquí es donde está la diferencia entre idiotas y locos: los locos asocian ideas equivocadas, y por eso hacen proposiciones equivocadas, pero argumentan y razonan correctamente a partir de ellas; pero los idiotas hacen muy pocas o ninguna proposición, y prácticamente no razonan.

Y en otro contexto, Fernando Pessoa nos dice, con su sincera y descarnada prosa (*Libro del desasosiego*, Seix Barral, 1982):

Nada me conmueve que se diga, de un hombre que tengo por loco o por necio, que supera a un hombre vulgar en muchos casos y éxitos de la vida... los paranoicos raciocinan como pocos hombres normales consiguen discurrir; los delirantes con manía religiosa reúnen multitudes como pocos (si alguno hay) demagogos las reúnen, y con una fuerza íntima que éstos no logran transmitir a sus secuaces. Y todo esto no prueba sino que la locura es locura. Prefiero la derrota con el conocimiento de la belleza de las flores a la victoria en medio de los desiertos, llena de la ceguera del alma a solas con su nulidad apartada.

Algunos de estos síntomas mencionados se observan también bajo el efecto de ciertas drogas psicoactivas, como la psilocibina —el compuesto químico activo más importante de los hongos alucinógenos de Oaxaca— o la dietilamida del ácido lisérgico o LSD, que es una de las drogas más poderosas que se conocen, ya que basta una dosis de 5 microgramos por kg de peso, o sea menos de la mitad de un milésimo de gramo en una persona de 70 kilos, para que ejerza sus efectos. Esto apunta, como en el caso de la amfetamina mencionado al inicio, a la posibilidad de que las alteraciones mentales características de la esquizofrenia sean el resultado de alteraciones químicas en el interior del cerebro. De hecho, la mayoría de los neurocientíficos contemporáneos piensan que *todas* las funciones cerebrales, incluyendo las de la mente, son el resultado de la actividad de las células nerviosas, y no de un espíritu o alma que determina u ordena a estas células cómo funcionar. Es decir, el problema de la relación mente-

cuerpo parece inclinarse hacia una solución monista y no dualista. Sin embargo, ¿cómo explicar que un cambio químico en el tejido nervioso pueda causar tan complejas, variadas e improbables reacciones mentales?

Hay que decir de inmediato que no tenemos todavía una respuesta a esta pregunta, respuesta que además debería explicar la gran variedad de patologías que se observan en diferentes pacientes (inclusive se habla de las esquizofrenias, más que de una sola entidad patológica), y además el hecho de que muchos esquizofrénicos muestran una conducta normal durante largos periodos, que de pronto se ven interrumpidos por episodios ricos en los síntomas descritos. Sin embargo, el conocimiento sobre la bioquímica del cerebro —particularmente en lo que se refiere a los mecanismos que las neuronas cerebrales utilizan para comunicarse entre sí y cómo esta comunicación determina el funcionamiento integrado de redes o circuitos neuronales— ha empezado a dejar ver algunas posibles explicaciones.

Para entender el porqué de esta última aseveración, conviene recordar brevemente los mecanismos de comunicación interneuronal (para una descripción más detallada, véanse *Universidad de México*, número 475, agosto de 1990, y *Las células de la mente*, número 30 de la colección La Ciencia desde México, Fondo de Cultura Económica). En los sitios en que una neurona se comunica con otra no hay contacto físico entre ellas, sino que la neurona que envía la señal sintetiza y libera a través de su membrana una sustancia química, conocida con el nombre genérico de neurotransmisor, el cual cruza el pequeño espacio que separa a las neuronas (de aproximadamente 20 millonésimas de milímetro, observable sólo con un microscopio electrónico) y es reconocido por cierta proteína (molécula llamada genéricamente receptora) localizada en la membrana de la neurona que recibe la señal. Como resultado de ese reconocimiento, el cual depende de la estructura química del neurotransmisor y de la molécula receptora, la segunda neurona puede excitarse o inhibirse, es decir, aumentar o disminuir su actividad. Una vez ejercido su efecto, el neurotransmisor debe ser rápidamente eliminado, lo cual ocurre en la mayoría de los casos mediante un interesante proceso de recaptura que lo lleva al interior de la neurona que lo liberó, gracias a otras proteínas membranales conocidas como transportadoras.

Con este panorama en mente, es pertinente hacer varias preguntas relevantes para concluir si ciertas alteraciones en esta comunicación química interneuronal pueden ser las responsables de la esquizofrenia: ¿existen muchos neurotransmisores diferentes?, ¿tienen los neurotransmisores una distribución específica en distintas regiones del cerebro?, ¿están involucrados en diferentes funciones cerebrales?, ¿las drogas que producen síntomas semejantes a los de la esquizofrenia alteran alguno de los pasos de la neurotransmisión química y, si esto es así, hay algún neurotransmisor cuya actividad sea preferentemente afectada?, ¿las drogas con acciones benéficas en los casos de esquizofrenia (llamadas antipsicóticos) modifi-

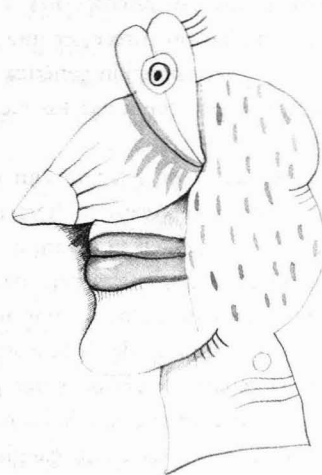
can el funcionamiento de los neurotransmisores en el sentido inverso a aquellas que inducen los síntomas?

En general, aunque con algunas importantes salvedades, la respuesta a todas estas preguntas es sí, y precisamente por esta respuesta afirmativa, además de otras razones que se mencionarán más adelante, es posible decir que parece haber un sustrato biológico de la esquizofrenia, y que este sustrato es la comunicación entre ciertas neuronas que funcionan con ciertos neurotransmisores. La siguiente pregunta es, obviamente, ¿cuáles son esos neurotransmisores, y qué regiones cerebrales son las afectadas por su alteración?

Entre los neurotransmisores que deben citarse para contestar esta pregunta están la serotonina y la dopamina. En especial, un aumento en la neurotransmisión en la que interviene esta última molécula, que químicamente es una amina derivada de un aminoácido, parece ser responsable en buena medida de los síntomas de la esquizofrenia, al grado de que en la actualidad en las neurociencias se ha establecido la llamada "hipótesis de la dopamina" para explicar los mecanismos de la esquizofrenia. Sin olvidar que, como el nombre indica, se trata sólo de una hipótesis y no de un hecho absolutamente comprobado, las respuestas mejor conocidas a las preguntas anteriormente formuladas apuntan claramente hacia la dopamina como el neurotransmisor más críticamente involucrado en la esquizofrenia. Este compuesto funciona como neurotransmisor en varios circuitos neuronales del cerebro, particularmente las vías que unen ciertos grupos neuronales conocidos como ganglios basales y, por otra parte, el circuito llamado límbico, cuyas funciones están relacionadas con las emociones. El papel fisiológico de la dopamina en los ganglios basales se relaciona estrechamente con el control de los movimientos, por lo que cuando se destruyen las neuronas dopaminérgicas (es decir, que sintetizan y liberan dopamina para comunicarse con otras neuronas) en esta zona del cerebro sobrevienen trastornos del movimiento, entre ellos y de manera notable la enfermedad de Parkinson. En cambio, es en la corteza frontal y el sistema límbico donde la dopamina parece desempeñar un papel importante en la aparición de la esquizofrenia, pero en este caso no por una deficiencia sino por un exceso en su funcionamiento. Sucede así que alteraciones opuestas —disminución en un caso, hiperfuncionamiento en el otro— que involucran neuronas que funcionan con el mismo neurotransmisor provocan alteraciones patológicas muy distintas entre sí, debido a que las neuronas afectadas forman parte de circuitos neuronales diferentes.

Las observaciones que sustentan la hipótesis de la dopamina son varias, y pueden resumirse de manera general señalando que es la dopamina el neurotransmisor que mejor se ajusta en el sentido afirmativo a las preguntas formuladas arriba. Por ejemplo, la anfetamina, cuyos notables efectos sobre la conducta se describieron al inicio de este artículo, no sólo se parece mucho químicamente a la dopamina sino que además se ha demostrado, en animales de experimen-

tación, que exagera la neurotransmisión dopaminérgica, generando una situación equivalente a un exceso en su funcionamiento. Recíprocamente, las drogas conocidas que tienen más claros efectos antipsicóticos bloquean la acción de la dopamina sobre las neuronas localizadas predominantemente en las zonas del circuito límbico, ya que se combinan con las moléculas receptoras que dichas neuronas poseen en su membrana e impiden así que la dopamina sea reconocida por ellas. Estos datos, y otros menos claros, apoyan fuertemente la hipótesis de la dopamina para explicar la esquizofrenia. Sin embargo, debe recalarse que esta hipótesis de ninguna manera excluye la muy probable participación de otros sistemas de neurotransmisores y de otras regiones cerebrales. Es inevitable repetir la ya muy trillada pero no por eso menos cierta conclusión de que se requiere conocer mucho más acerca del funcionamiento de los neurotransmisores y de su papel en la integración de los circuitos neuronales, así como de la correlación entre su actividad y los fenómenos conductuales normales y anormales, antes de poder establecer con precisión las bases biológicas de la esquizofrenia. Lo que sí parece claro es que la locura no es la consecuencia de proce-



tos sobrenaturales o "suprabiológicos", sino una compleja alteración del funcionamiento cerebral, es decir, de la fisiología y la bioquímica de las neuronas.

Hemos señalado arriba que, además de la muy probable participación de las alteraciones en los procesos de comunicación interneuronal, parece haber otros factores biológicos involucrados en las causas y mecanismos de la esquizofrenia. Uno de ellos es el factor genético. Aunque ciertamente no puede decirse que la esquizofrenia sea una enfermedad hereditaria, existen algunos datos que sugieren la participación de alteraciones genéticas. Por ejemplo, los estudios epidemiológicos muestran claramente que la probabilidad de ser esquizofrénico es más del doble que en la población general cuando uno de los padres es esquizofrénico, y hasta de 40% si ambos padres son esquizofrénicos. De manera similar, la probabilidad de tener la enfermedad es más alta si un herma-

no gemelo es esquizofrénico, y aproximadamente de 50% si el hermano es gemelo idéntico.

Los datos anteriores indican la importancia de la información genética. Sin embargo, de ninguna manera puede concluirse que hay algún gene anormal que determina la aparición de la enfermedad, ya que si fuera así debería ocurrir que: 1) no habría casos sin antecedentes familiares de esquizofrenia; 2) los gemelos idénticos, que son homocigóticos y por lo tanto tienen exactamente los mismos genes, tendrían 100% de correspondencia en cuanto a la presencia o ausencia de la enfermedad. Como ninguna de estas dos expectativas ocurre, es necesario concluir que el factor genético es sólo una predisposición a la enfermedad, no una causa determinante, y que por lo tanto debe haber otros factores. Entre éstos se ha postulado la influencia del medio social y familiar, lo cual no ha podido comprobarse, ya que la incidencia de la enfermedad entre hermanos, gemelos o no, es igual cuando han crecido juntos que cuando se han desarrollado y educado desde pequeños en ambientes familiares y sociales completamente diferentes entre sí. Congruentemente con esto último, tampoco se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de esquizofrenia entre grupos humanos que viven en muy diferentes entornos psicosociales. Es claro así que el ambiente sociofamiliar no parece ser una influencia relevante para explicar la predisposición genética a adquirir la enfermedad. Están aún por conocerse los factores realmente involucrados.

Otra pregunta interesante en relación con el sustrato biológico de la esquizofrenia es si existen alteraciones en la forma o la estructura del cerebro, en su organización celular o en sus reacciones bioquímicas, en las personas afectadas por este padecimiento. Un antecedente importante en este sentido es el caso de la enfermedad de Parkinson, ya que el análisis *post mortem* del cerebro de personas que padecieron esta enfermedad mostró una destrucción de las neuronas en la ya mencionada región conocida como ganglios basales, acompañada de una notable disminución en la concentración del neurotransmisor utilizado por esas neuronas —la dopamina, como ya también señalamos más arriba. Estos hallazgos fueron clave para entender la deficiencia funcional responsable de las graves alteraciones en el control de los movimientos características del Parkinson, y por lo tanto para poder diseñar y aplicar nuevos tratamientos, que han resultado eficaces en un elevado número de casos.

A diferencia del Parkinson, desgraciadamente los estudios *post mortem* llevados a cabo en el cerebro de los enfermos esquizofrénicos no han aportado hasta ahora datos claros que permitan conclusiones definitivas respecto a cuáles regiones cerebrales son las más afectadas o cuáles son los mecanismos bioquímicos o fisiológicos alterados. En algunos casos se ha encontrado que los ventrículos cerebrales —las cavidades que los hemisferios cerebrales tienen en su interior, bañadas en líquido cefalorraquídeo— son más grandes que en los cerebros normales, y en otros casos se ha descrito

cierta desorganización en la normalmente elegante arquitectura de las capas de neuronas en una región del sistema límbico conocida como el hipocampo. No está claro, sin embargo, si estas alteraciones son causa o consecuencia de la enfermedad.

Un método de reciente aplicación consiste en estudiar la estructura y la actividad neuronal de pacientes vivos y compararla con las de personas sanas, mediante las técnicas no invasivas de observación de imágenes del cerebro, como la tomografía computarizada, la imagen por resonancia magnética (MRI) o la tomografía de emisión de positrones (PET). Los todavía pocos estudios con estas técnicas han dado resultados variables, que sugieren, en el caso de los esquizofrénicos, una disminución en el grosor de la corteza cerebral, sobre todo la frontal, decremento cerebral generalizado del metabolismo de la glucosa y, en un trabajo muy reciente, anomalías en el tálamo, que es una región que funciona como filtro o selector de los estímulos que llegan al cerebro desde el medio ambiente.

Quizá no debe sorprender la dificultad para encontrar cambios estructurales o bioquímicos específicos y reproducibles que se puedan asociar a los síntomas de la esquizofrenia, ya que salvo excepciones los estudios necesariamente se realizan en pacientes que han recibido diversos tratamientos farmacológicos, a veces por largo tiempo, los cuales pueden producir cambios adicionales a los debidos a la enfermedad. Por otra parte, lo sorprendente sería que sólo una región o unos cuantos circuitos neuronales se vieran afectados, ya que la esquizofrenia se caracteriza por desórdenes del pensamiento, y es altamente probable que la generación de las ideas requiera del funcionamiento integrado de un enorme número de complejos circuitos neuronales, los cuales no sólo enlazan las neuronas propias de una determinada región cerebral sino que además determinan las interacciones entre varias regiones. Nuestra ignorancia en este sentido es prácticamente total, pero sólo hay una manera de salir de ella: continuar investigando, como lo planteó David Hume hace 250 años, en *An Enquiry Concerning Human Understanding*:

¿Es que no podemos esperar que la ciencia, si se cultiva cuidadosamente y es apoyada por la atención del público, pueda continuar con sus investigaciones y descubrir, por lo menos en algún grado, los resortes y principios secretos mediante los cuales la mente humana funciona?... Y cualesquiera que sean los trabajos y las dificultades, nos podemos considerar suficientemente premiados, no sólo en cuanto al provecho, sino en cuanto al placer que de ello obtenemos, si, por todo lo que eso significa, podemos agregar algo a nuestra reserva de conocimiento en temas de tan indescriptible importancia... ¡Félices si, razonando de esta manera, podemos minar las bases de una filosofía abstrusa que hasta ahora parece haber servido solamente como escudo a la superstición y como protección al absurdo y al error! ♦