

La psicoquímica: orígenes y perspectivas

José Luis Díaz*

Summary

Psychochemistry is the part of Psychobiology dealing with molecular aspects of mental functions and behavior. Therefore, Psychochemistry includes the neurochemical correlates of such functions and the mechanisms of action of psychoactive compounds. The history of Psychochemistry starts with the pioneers in the study of the chemical composition of the brain. Johann Thomas Hensing performed the first study of brain chemistry in 1719 and initiated a long-lasting line of thought involving specific brain chemicals with mental functions, specifically neural phosphorus with "animal spirits". A century later, in 1811, the French chemist, Louis-Nicholas Vauquelin, isolated inorganic constituents and the first amino acid from the brain, while in 1834, B.-P. Courbe, a psychiatrist, suggested that a deficiency of brain phosphorus was the cause of mental retardation. Another French psychiatrist, the famous Moreau de Tours, produced the first systematic psychopharmacologic study with his book on Hashish (1845) and started Experimental Psychiatry suggesting that this drug produced a model of certain endogenous dementias. The German physician, Ernst von Bibra, was a pioneer of both Neurochemistry and Psychopharmacology with his volume on regional, comparative and maturation brain chemistry, published in 1854, and his extensive study on native psychotropic plants and their mental effects, published the following year. The birth of systematic Neurochemistry occurred in 1884, with the publication of "A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain", by J.L.W. Thudichum, in London. In this book he made the suggestion that mental illness may be the manifestation of the endogenous synthesis of abnormal molecules in the brain.

At the turning of the century, five major scientific figures made substantial contributions to the development of Psychochemistry. Using several stains, Paul Ehrlich (1845-1915) discovered the blood-brain barrier and studied drug-receptor interactions; Emil Kraepelin (1856-1922) carefully studied the mental effects of alcohol abuse and created the first Interdisciplinary Institute of Psychiatry in 1917, with sections of Neurochemistry and Psychopharmacology (today the Max Planck Institute of Psychiatry in Munich); Sigmund Freud (1856-1938) studied the effects of cocaine on several physiological preparations and theorized about "contact barriers" between neurons as substrates of mentation, and Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) demonstrated the existence of neurons and neuronal contacts. Another contemporary figure, the toxicologist Louis Lewin (1850-1929), systematized Psychopharmacology with the first classification of psychoactive drugs made, in his book "Phantastica" (1924).

The demonstration of humoral neurotransmission by Otto Lewi and Henry Dale in the 1920's, the foundations of Neuropsychology by Ivan P. Pavlov and Charles Sherrington in the 1930's, the experiments of brain lesion and stimulation by

Karl Lashley and Walter R. Hess in the 1940's, the discovery of synaptic potentials by John C. Eccles and of neurotransmission in the 1950's, led to the development and maturation of Neurobiology. During the 1950's there was a remarkable upsurge of Psychochemical studies with the advent of several drugs that proved useful in the control of the most prevailing mental illnesses (lithium, reserpine, phenothiazines, monoamino-oxidase inhibitors) and with the pharmacological characterization of several hallucinogens isolated or derived from ancient Mexican magic plants (mescaline, LSD, psilocybin). The opposite effects of reserpine and MAO inhibitors on mood were correlated with their effects of depleting and accumulating brain monoamines, while the hallucinogens modified predominantly their turnover. Finally, during the 1970's the emphasis was turned to the receptors of central neurotransmitters, specially since new radiolabel binding techniques became available for their study.

It has been increasingly obvious that the traditional paradigms in Psychochemistry and Psychobiology involving single neurotransmitters content, turnover, and/or receptors with specific behaviors or mental functions have become insufficient and should be substituted by models of interneuronal systems. Specifically it is suggested that temporospatial patterns of synaptic activity correlate with mental and behavioral processes, the three being aspects or perspectives of a single patterned process.

Resumen

La psicoquímica es la parte de la psicobiología abocada al estudio de los aspectos moleculares de las actividades mentales y el comportamiento. Abarca a la parte de la neuroquímica correlacionada con estas funciones y a los mecanismos de acción de las drogas psicotrópicas. En el presente artículo se establecen las tendencias teóricas de la psicoquímica desde sus orígenes con los pioneros en el estudio de la composición química del cerebro (Hensing, Vauquelin, Courbe, Thudichum) y los primeros psicofarmacólogos (Moreau de Tours, von Bibra, Lewin). Se destaca el papel de varios científicos del cambio de siglo, prominentes en la gestación de la psicoquímica (Ehrlich, Kraepelin, Freud, Cajal). El desarrollo de la neurofisiología a partir de los años treinta, de la neuroquímica de los neurotransmisores y de la farmacopsiquiatría a partir de los cincuenta, fueron eventos cruciales en la integración de las neurociencias, y en particular de la psicoquímica en los años setenta. Finalmente se propone la necesidad de un cambio de paradigma en esta disciplina, que sustituya los modelos sinápticos simples por una noción sistémica de procesos o pautas espaciotemporales de actividad que incluyan a las funciones mentales, las actividades de redes neuronales y las pautas musculares que constituyen la conducta como manifestaciones o aspectos de un proceso único con una relación de correlación en vez de reducción.

Introducción

La psicoquímica es una rama de la psicobiología que estudia los aspectos moleculares en las funciones mentales y el comportamiento. De esta forma, el tema-

* Departamento de Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México y Departamento de Psicobiología y Conducta, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, Tlalpan 14370, México, D.F.

rio de la psicoquímica incluye la parte de la neuroquímica que se correlaciona con tales funciones, y la psicofarmacología básica, es decir, los mecanismos de acción de las drogas psicoactivas. De hecho, las dos ramas fundamentales de la psicoquímica están estrechamente vinculadas porque los métodos de exploración de la composición cerebral incluyen el uso de fármacos. Probablemente, el término lo usó por primera vez Arnold Mandell en 1969, en un libro llamado *Investigación Psicoquímica en el Hombre*.

La historia de la psicoquímica abarca estos dos aspectos. Inicialmente relataré los orígenes del estudio de la composición química del cerebro, que desembocan en el nacimiento de la neuroquímica, como una disciplina diferenciada, a finales del siglo pasado. A continuación se revisarán las raíces de la psicofarmacología desde su inicio independiente hacia los años veinte. En tercer término me referiré al desarrollo de la farmacopsiquiatría contemporánea, que ha significado un cambio profundo en la psiquiatría y, para terminar, haré algunas anotaciones sobre el estado actual de esta interdisciplina, en particular en lo que se refiere a sus bases teóricas y epistemológicas.

Los pioneros

En el *Phaedo*, de Platón, encontramos a Sócrates especulando “si es la sangre la parte de nosotros con la que pensamos, o el aire, o el fuego en nosotros; o si ninguno de ellos, sino el cerebro lo que provee de las sensaciones de oír, ver y oler; y si de ellos surgen la memoria y la opinión, en tanto que, de la memoria y la opinión, fijas y estables, surge el conocimiento científico”. Más tarde, la teoría “ventricular” de la mente, desde Galeno hasta el Renacimiento y, con notoria uniformidad, desde los árabes hasta los italianos, localizaría las diversas funciones mentales en diversos ventrículos o diversas “células” del cerebro. Aun Descartes le daría particular importancia a los ventrículos porque estarían llenos de “sutiles, volátiles, invisibles e inmateliales espíritus animales” a pesar de que Paracelso había ya considerado que tales espíritus animales eran compuestos químicos, con lo que abrió las primeras posibilidades de estudiar la química cerebral en relación con las funciones mentales.

Probablemente el primer estudio publicado sobre la química del cerebro se deba a Johann Thomas Hensing (1685-1726), un médico alemán que publicó, en 1719, un libro en latín que lleva como título: *Cerebri examen chemicum ex oedemque phosphorus singularem omnia inflammabilia accedentum*. Este primer tratado de neuroquímica se ocupa del aislamiento del fósforo a partir del cerebro y contiene la primera especulación funcional, que sería el tenor de la psicoquímica hasta nuestros días. En efecto, a principios del siglo XVIII se consideraba que el cuerpo humano estaba animado por los “espíritus animales” de Paracelso y se especulaba que algunos compuestos químicos con propiedades luminescentes, como el fósforo, podrían corresponder a tales espíritus. Con ese objeto, Hensing buscó y encontró este elemento en el tejido nervioso. Salvados los siglos que nos separan de Hen-

sing, notamos que la misma idea se encuentra detrás de múltiples estudios actuales que involucran a moléculas particulares en funciones mentales específicas: algunos péptidos, como codificadores de memorias particulares; algunas monoaminas, como las bases moleculares del sueño, de la agresión o de la atención. Casi un siglo después aparece la siguiente contribución a la química cerebral, y se debe a Louis-Nicholas Vauquelin (1763-1829), un eminente químico parisino, descubridor del cromo y del berilio. En 1811, Vauquelin publica en los Anales del Museo de Historia Natural de París, un artículo titulado *Analyse de la matière cérébrale de l'homme et de quelques animaux*, en el cual aparece el primer análisis cuantitativo de algunos constituyentes inorgánicos, y el aislamiento del primer aminoácido (asparagina) del tejido cerebral. Unos años más tarde, en 1834, un oscuro psiquiatra, llamado B.-P. Courbe, da a la luz, en los Anales de Química Fisiológica, un estudio llamado *Du cervau, considéré sous le point de vue chimique et physiologique*, en el que se relata el primer análisis elemental, el primer aislamiento de lípidos y el primer análisis psiquiátrico, que da origen a la neuropatología química. En efecto, continuando con la línea de pensamiento de Hensing, Courbe relata que existe una deficiencia de fósforo en los cerebros de los oligofrénicos, y especula que ésta es la causa de la deficiencia mental. Este tipo de razonamiento resulta muy frecuente a partir de entonces, y es el mismo que observamos hoy día en las docenas de hipótesis que sostienen que el exceso o la falta de algún neurotransmisor originan alguna enfermedad mental.

Los creadores

Otro psiquiatra francés, el famoso Jacques Joseph Moreau, mejor conocido como Moreau de Tours (1804-1884), realizó algunos estudios sobre los efectos del *hashish* en los seres humanos, en el contexto del club de intelectuales franceses “*Le Club des Haschichins*” que incluía nada menos que a Baudelaire, Gautier y Dumas. El *hashish* se había popularizado en Francia a raíz de haber sido introducido por el ejército luego de la campaña de Napoleón en Egipto y, rápidamente, como sucedió en los años sesenta de nuestro siglo, fue objeto de gran curiosidad entre los intelectuales. Moreau le dio al estudio un enfoque novedoso: postuló que los efectos psicológicos del *hashish* podrían ser “psicosis modelo” de las demencias endógenas, en particular de la demencia precoz. De esta manera, su libro *Du Hashish et de l'Aliénation Mentale*, publicado en 1845, constituye el tratado clásico de la psicofarmacología descriptiva y el inicio de la psiquiatría experimental. Además, Moreau figura como el primer psiquiatra que utilizó drogas en la terapéutica de los padecimientos mentales.

En 1854 aparece el primer tratado de neuroquímica, y se debe a un personaje fascinante en la historia de la psicoquímica: Ernest von Bibra (1806-1878), acomodado científico alemán que no sólo contribuye al análisis de la composición química del cerebro, sino que, con Moreau de Tours, es uno de los antecesores más importantes de la psicofarmacología.

Así, el volumen titulado *Vergleichende Untersuchungen über das Gehirn des Menschen und der Wirbeltiere* (1854) constituye la primera contribución sobre tres aspectos fundamentales de la neuroquímica: el regional, el de maduración y el comparativo. Con él surge la comparación química intra e intercerebral, con sus evidentes implicaciones fisiológicas y evolutivas. Casi simultáneamente, von Bibra da a la luz el primer tratado de etnofarmacología *Die narkotischen Genussmittel und der Mensch* (1855), en el que relata los resultados de sus extensos viajes en busca de las drogas narcóticas de diversas culturas. El libro contiene capítulos sobre el café, el té, el mate, el chocolate, el *kat* de los árabes, la coca, el opio y el *hashish*, entre otros.

Esta aportación facilita la aparición de los estudios que generalmente se consideran como el nacimiento de la neuroquímica en manos de un otorrinolaringólogo alemán asentado en Londres: Johann Ludwig Wilhelm Thudichum (1828-1901). En 1884, Thudichum publica *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain*, lo cual es el acontecimiento decisivo de la disciplina. En efecto, el estudio constituye la publicación de muchos años de investigaciones realizadas por Thudichum en el sótano de su casa, en Londres, sobre los lípidos cerebrales de especímenes obtenidos en el rastro. Usando técnicas de extracción con solventes orgánicos y de cromatografía elemental, Thudichum logró el aislamiento y el análisis de docenas de lípidos que bautizó con nombres poéticos, como esfingomielinas o cerebrósidos. Al final del tratado, el autor aventura una hipótesis que marca también el inicio de una línea de pensamiento perdurable: la idea de que los padecimientos mentales se deben a la síntesis de compuestos químicos tóxicos a partir de componentes normales del cerebro.

Hacia finales del siglo pasado, destacan cuatro investigadores capitales en la historia de la ciencia, cuyos estudios aportaron conceptos sustanciales al desarrollo de la psicoquímica: Ehrlich, Kraepelin, Freud y Cajal. En ese tiempo, la farmacología empezó a diferenciarse en la escuela de Dorpat y con las contribuciones de Paul Ehrlich (1845-1915), quien con sus estudios sobre colorantes descubrió la barrera hemo-encefálica al notar que algunos de ellos teñían todos los órganos, menos el cerebro. Además, a partir de los colorantes de Ehrlich, se sintetizarían, años más tarde, las moléculas de fenotiacina: las protagonistas más notorias de la "revolución psiquiátrica" de los años cincuenta. Ehrlich haría su contribución más amplia en el estudio de los receptores; fue él quien pensó en la existencia de un sistema "llave-cerradura" estereoespecífico para explicar la acción de los fármacos, y quien inició la quimioterapia. Simultáneamente, Emil Kraepelin (1856-1922), que estaría destinado a modificar la nosología psiquiátrica y a iniciar la investigación básica en la especialidad, con la creación del Instituto de Psiquiatría de Munich, la primera institución de investigación psiquiátrica multidisciplinaria en el mundo, presentaba su tesis sobre los efectos neurales y mentales del alcohol. Sigmund Freud (1856-1938), cuyas contribuciones tendrían un impacto aún más amplio en la cultura, con la génesis del psicoanálisis, también haría algunas aportaciones a la psicofar-

macología, en particular sobre los efectos de la cocaína en las preparaciones fisiológicas. El entusiasmo que le provocó este alcaloide, lo llevó a usarlo y a recomendarlo a colaboradores y estudiantes. Esto llegó a oídos de Lewis Lewin (1850-1929), un conocido toxicólogo, quien escribió a Freud previniéndole sobre los peligros del uso de la cocaína, infructuosamente por cierto, hasta que Freud comprobó dolorosamente la intensa habituación que produjo el alcaloide en un colega a quien lo había recomendado.

Lewin es otro de los grandes nombres de la psicofarmacología; para muchos, su gestador. Efectivamente, si consideramos que una ciencia nace con la primera clasificación del universo que le compete (como surgió la botánica con Lineo), es Lewin quien hace la primera clasificación de las drogas psicoactivas en cinco grupos, de acuerdo con sus efectos mentales: "*excitantia*" o estimulantes, como diríamos hoy, como el café; "*inebriantia*" o embriagantes, como el alcohol, "*euphorica*" o euforizantes, como la cocaína, "*hipnotica*", como el hidrato de cloral, y "*phantastica*", los alucinógenos como el peyote. La clasificación y el estudio de múltiples psicofármacos constituyen el cuerpo de su famoso libro "*Phantastica*" publicado en 1924. A finales del siglo, Lewin había viajado al sur de Estados Unidos y había obtenido peyote para aislar su principio activo. El grupo mexicano del Instituto Médico Nacional, y el de Heffter, en Alemania, competían en la misma tarea y, finalmente, correspondió a este último aislar la mescalina en 1894. Spath establecería su estructura molecular en 1919 y, a partir de ese año, se hicieron los estudios pioneros en la psicofarmacología de este alucinógeno. El primero fue de H. Klüver y el segundo, de Kurt Beringer, quien a instancias de Kraepelin dirigía la sección de psicofarmacología en su flamante Instituto de Investigaciones Psiquiátricas de Munich. Por cierto que Kraepelin, con un genio previsor notable, incorporó a un norteamericano, Irving H. Page, para dirigir el laboratorio de neuroquímica. Con los años, Page estaría destinado a ser uno de los descubridores de la serotonina y a pasar a la historia entre quienes aislaron moléculas neurotrasmisoras.

De la sinapsis a las neurociencias

La demostración de la presencia de mediadores químicos en el tejido nervioso marca el inicio de una nueva era en la que los conceptos de sinapsis y neurotransmisión habrían de campear en todos los estudios psicoquímicos hasta nuestros días. Du Bois Reymond, en 1877, había realizado experimentos fisiológicos que sugerían la transmisión química; Freud había teorizado con sorprendente intuición en su "*Proyecto de Psicología para Neurólogos*" (1895), sobre las "barreras de contacto" entre las neuronas, y Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), hacia el cambio de siglo, había demostrado la existencia de neuronas individuales y formulado la teoría de la neurona, con lo que la transmisión química era casi obligada como mecanismo de comunicación interneuronal. Sin embargo, la posibilidad de la transmisión eléctrica era una hipótesis más simple y era más aceptada entre los estudiosos del sis-

tema nervioso. El experimento inicial, que demostró la *transmisión química en las células nerviosas*, es legendario. Otto Lewi se había esforzado durante meses para demostrar que la acción del vago sobre el corazón se realizaba mediante la liberación de una sustancia. En 1921 soñó el experimento crucial y lo anotó en la mitad de la noche, pero en la mañana siguiente no pudo descifrar sus notas. Afortunadamente el sueño retornó: la estimulación eléctrica del vago *in vitro* y la aplicación del medio fisiológico a otro corazón. Esta vez Lewi no se arriesgó: se levantó y realizó el experimento exitosamente en la mitad de la noche. Henry Dale esclareció el papel de ese mediador, la acetilcolina desde luego, en los ganglios autónomos y en la placa neuromuscular. El concepto de sinapsis, acuñado por Sherrington, había llegado para quedarse.

El periodo entre 1930 y 1960 fue el del auge decisivo de la neurofisiología, que había sido generada por dos personalidades geniales: Ivan P. Pavlov y Charles Sherrington. El descubrimiento del electroencefalograma, por Hans Berger; los extensos experimentos de lesión y estimulación cerebral, iniciados por Karl Lashley y Walter R. Hess, respectivamente; la localización de múltiples funciones por estimulación del cerebro humano en pacientes conscientes, por Walter Penfield; la definición del circuito de Papez y, consecutivamente, del sistema límbico; el descubrimiento del sistema reticular activador ascendente y el control central de la transmisión aferente, en los que participaron Moruzzi, Magoun y el mexicano Hernández Peón; el advenimiento de las técnicas de registro intraneuronal con microelectrodos y el consecutivo descubrimiento de los potenciales sinápticos por Eccles; y de las funciones de neuronas individuales de la corteza visual, por Hubel y Wiesel; así como el descubrimiento de la neurosecreción y los extensos trabajos neurohistológicos de Walle Nauta, fueron algunos de los sólidos pilares sobre los que se edificó la neurofisiología y la psicología. En la década de los sesenta, el auge de la neuroquímica de los transmisores sinápticos y el advenimiento de múltiples psicofármacos completaron el cuadro de una gran transdisciplina abocada a entender al sistema nervioso y sus correlaciones con las actividades mentales y el comportamiento: las neurociencias.

El traslape entre las neurociencias “secas”, como la neurofisiología, y las “húmedas”, como la neuroquímica, se empezó a dar a raíz de la teoría de William James y C.G. Lange, en el sentido de que las emociones no son causa, sino consecuencia, de los cambios corporales. Esto llamó la atención de Walter Cannon (1871-1945), quien mostró que la conducta emocional se expresaba aún en animales espinales; que los nervios simpáticos contienen adrenalina y que la muerte que ocurre en las ceremonias vudú, podría estar mediada por descargas masivas de esta sustancia. Finalmente actualizó la doctrina del medio interno de Claude Bernard, con el concepto de “homeostasis”, que habría de resultar un paradigma de enorme importancia. Hacia la mitad del siglo se demostró que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se activaba por el estrés, lo cual marca el inicio de una interdisciplina estrechamente relacionada con la psicoquímica: la psi-

coendocrinología, la cual se dividió en dos vertientes. Por una parte están las múltiples consecuencias endocrinas de los procesos mentales o conductuales y, por otra, el efecto central de las hormonas y otros péptidos. Hoy día ambas forman una unidad sistémica de análisis.

La farmacopsiquiatría

En la década de los años cincuenta habría de generarse una nueva etapa en el desarrollo de la psicoquímica, marcada por la irrupción a la clínica psiquiátrica de una serie de fármacos de utilidad en el manejo de los principales padecimientos psiquiátricos, y de otras sustancias aisladas de plantas alucinógenas, cuyos efectos sobre la neurotransmisión enriquecerían notablemente la teorización sobre los aspectos sinápticos de las principales enfermedades mentales. En efecto, alrededor de 1950 aparecieron los primeros informes sobre los efectos “antimaniacos” del litio (Cade, en Australia y Schou en Dinamarca), sobre los efectos “neurolépticos” o “antipsicóticos” de la reserpina (Kline, en Nueva York) y de las fenotiacinas (Delay y Deniker, en París). El mismo año, Osmond y Smythies especularon que la síntesis de un alucinógeno parecido a la mescalina, a partir de sus congéneres químicos, las catecolaminas, podría ser el factor etiológico de la esquizofrenia. El propio Kline mostró los efectos “antidepresivos” de algunas sustancias usadas como tuberculostáticos. Inmediatamente después surgió una hipótesis trascendental sobre la neuroquímica de las alteraciones mentales a raíz de la demostración de que la reserpina actuaba depletando las reservas sinápticas de la serotonina y de las catecolaminas, en tanto que las sustancias antidepresivas tenían el efecto opuesto de acumular monoaminas cerebrales mediante la inhibición de su principal enzima catabólica, la monoamino-oxidasa. Los estudios básicos sobre el metabolismo de las monoaminas cerebrales, realizados por la escuela norteamericana de Julius Axelrod, fueron determinantes para analizar estos efectos de los psicofármacos.

El razonamiento obligado era que la depresión se debía a la disminución de monoaminas, y la manía, a un exceso de éstas. En principio, esta hipótesis era idéntica a la de Courbe respecto al fósforo en la oligofrenia, y estaba fuertemente apoyada por la idea de la homeostasis, de tal manera que el exceso o la falta de un neurohumor implicaba una patología mental.

Simultáneamente, una serie de exploraciones de muy diferente índole desembocó también en el aislamiento de sustancias psicoactivas que tendrían un gran impacto en la psiquiatría, la psicobiología y la cultura en general. La mescalina había sido usada con fines literarios y de autoexploración por Aldous Huxley, y los tiempos estaban maduros para nuevos descubrimientos. Los orígenes de tales descubrimientos se remontaban a épocas remotas entre los indígenas mexicanos, quienes utilizaban varias plantas alucinógenas, además del peyote: el *teonanacatl* y el *ololuhqui*. El protagonista inicial de esas exploraciones fue un erudito neoyorkino, R. Gordon Wasson, quien entu-

siasmado por su esposa Valentina, de origen ruso, empezó a analizar la importancia cultural de los hongos. Esto lo llevó hacia un artículo casi desconocido del botánico Richard Schultes, quien había identificado algunos hongos que se usaban en el estado de Oaxaca con fines adivinatorios, y los había equiparado con el sagrado *teonanacatl*. Los Wasson llegaron a México en 1955, y se adentraron en Oaxaca para, finalmente, asistir a una sesión adivinatoria oficiada por una auténtica chamán mazateca: María Sabina. Con un notorio sentido de erudición interdisciplinaria, Wasson se rodeó de especialistas en micología, química y psicofarmacología, y publicó un volumen clásico, titulado "*Les Champignons Hallucinogènes du Mexique*" (1958), en el que el propio Wasson se ocupa del aspecto etnológico; Roger Heim identifica las diversas especies de hongos que se usaban con fines adivinatorios; Albert Hoffman describe el aislamiento de la psilocibina, el principio responsable de los efectos, a partir de los hongos, usándolos él mismo para conocer sus efectos; y Jean Delay describe los efectos fisiológicos y psicológicos en voluntarios. Además Wasson encontró que los mismos chamanes oaxaqueños hacían uso de dos especies de semillas de convulvuláceas, que Schultes había identificado como el *ololiuhqui* de los antiguos mexicanos. El mismo equipo se encargó de estudiarlas y Hoffman se sorprendió al aislar de ellas alcaloides del (*ergot*) cornezuelo, en los que él era especialista y que hasta entonces había encontrado solamente en hongos. En efecto, ya en 1943, Hoffman había descrito los extraordinarios efectos mentales de la dietilamida del ácido lisérgico, cuando accidentalmente estuvo expuesto a cantidades muy pequeñas de este producto sintetizado por él mismo. De esta manera, el catálogo de sustancias alucinógenas hacia finales de los años cincuenta, incluía la mescalina, el LSD y la psilocibina. Estas moléculas fueron incorporadas, junto con los antipsicóticos, al armamentario experimental de los neurobiólogos, deseosos de dilucidar sus mecanismos de acción y, con ello, contribuir a la comprensión de las bases moleculares de las psicosis.

Los efectos de los antipsicóticos y de los alucinógenos, analizados con técnicas electrofisiológicas y metabólicas por varios de los alumnos de Axelrod, como Solomon Snyder, Floyd Bloom y George Aghajanian, involucró fundamentalmente a las monoaminas neurotransmisoras, de las que son parientes estructurales la serotonina, la norepinefrina y la dopamina. Sin embargo, y a diferencia de la reserpina y los inhibidores de la MAO, los niveles de las monoaminas no cambiaban bajo los efectos de estas sustancias; lo que se modificaba era su recambio: la velocidad de síntesis y catabolismo. Esto produjo una nueva hipótesis sobre la acción de los fármacos y la patología molecular de las psicosis; la idea de que la regulación interneuronal estaba alterada, en vez del simple contenido del neurotransmisor. La idea era que el fármaco alteraba los receptores, con lo que, por un mensaje de "retroalimentación", o sea por un servomecanismo transneuronal, la maquinaria de síntesis del transmisor se modificaba. Así surgió la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia, según la cual, los antipsicóticos incre-

mentaban el recambio de dopamina por bloquear sus receptores centrales, en tanto que los alucinógenos, en particular la amfetamina, lo disminuían por facilitar la transmisión. Esto involucraba a la dopamina, a sus receptores y a su metabolismo en la esquizofrenia, la cual se acompañaría de un exceso de transmisión dopaminérgica. El advenimiento de técnicas para el estudio de receptores cerebrales en los años setenta, basados en el marcaje de las moléculas por medio de alta radioactividad y los análisis de su unión o enlace con el cerebro o con fracciones del mismo, enriquecidas en las membranas, fortaleció estas hipótesis, ya que, efectivamente, los antipsicóticos mostraron potentes efectos bloqueadores del receptor dopaminérgico.

La necesidad de un nuevo paradigma en psicoquímica

Ya en la década de los años ochenta, las hipótesis monoaminérgicas de los padecimientos mentales empezaron a debilitarse por una serie de evidencias. Así, se determinó que no todas las moléculas antidepressivas, en particular las que no pertenecían al grupo de los llamados antidepressivos tricíclicos, afectaban la liberación o la recaptación de monoaminas; los estudios neuroendocrinológicos y de receptores *in vivo* por imágenes cerebrales, en los pacientes esquizofrénicos, no mostraban alteraciones en los receptores dopaminérgicos, y las hipótesis de las monoaminas en las diversas fases del sueño empezaron a generar datos contradictorios. Por otro lado, el concepto mismo de neurotransmisor ha cambiado en la actual década. Múltiples sustancias de índole peptídica, aminas y aminoácidos, fungen como mediadores de muy diversos tipos, dependiendo de las células que los sintetizan y liberan y de los receptores que los decodifican. Hormonas, neurohormonas, neurotransmisores, inmunotransmisores, factores liberadores y toxinas, son términos que no designan a determinadas moléculas, sino a mensajeros cuya función está determinada por la ubicación y el papel de las células involucradas en su codificación y decodificación. Estos, y muchos otros datos experimentales, han generado un clima de confusión en la disciplina, cuyos límites se han vuelto borrosos y se han visto desbordados. Se habla ya del nacimiento de una nueva disciplina encargada del estudio de la comunicación celular.

El problema de base es, desde luego, de índole teórica, y se refiere a las hipótesis que implícitamente se han manejado en referencia a la relación entre la mente, el cerebro y la conducta. La idea de que una función mental de tipo emocional o cognoscitiva, se correlaciona o emerge de la composición, el metabolismo o la actividad cerebral, ha sido muy poco analizada por los neuroquímicos o los psicofarmacólogos; más bien la han analizado los filósofos de la ciencia y algunos neurofisiólogos. No es el momento de ocuparnos de esta cuestión, aunque cabe señalar que, independientemente de la hipótesis que se mantenga, todas las teorías coinciden en postular que las bases, correlatos o aspectos cerebrales de las funciones mentales y conductuales particulares, debido a su propia naturaleza,

difícilmente pueden reducirse al nivel de un transmisor, a los servomecanismos de un grupo neuronal o a la sensibilidad de los receptores. Es más prudente suponer que tales estados cerebrales se deban a la actividad coordinada y extensa de grandes sectores neuronales, con múltiples transmisores involucrados. La contraparte cerebral de cada una de las funciones mentales y conductuales es, entonces, un diseño o una pauta espaciotemporal de actividad sináptica. La función se puede modificar alterando las diversas compuertas sinápticas de ese sistema multineuronal, con lo cual las hipótesis existentes no se descartan, sino que se integran en un marco de referencia más amplio. El reto de la psicoquímica actual es el dilucidar progresivamente la ubicación de las neuronas involucradas en una función específica, sus transmisores y sus receptores y sus mecanismos de control, de ajuste y de modulación.

Estas ideas tienen consecuencias fundamentales en las grandes teorías y doctrinas psicobiológicas y psiquiátricas. Es así que no se puede afirmar simplemente

que las funciones mentales normales o patológicas sean consecuencia o efecto de determinadas funciones neuronales, sino más bien, que se correlacionan con éstas. De esta manera, el proceso psicobiológico se puede afectar indistintamente por vía neural, psicológica o conductual, porque se está actuando sobre el mismo proceso por medio de sus diferentes facetas o manifestaciones. Estas tesis filosóficas integrativas preservan la existencia de la neurobiología, la psicología y los análisis de la conducta, como disciplinas genuinas que no se pueden reducir unas a otras, sino solamente correlacionar. Además, implica que una terapia adecuada debe utilizar técnicas coordinadas en los tres aspectos, algo por ahora lejano debido a la diferencia entre los paradigmas "organicistas", "mentalistas" y "conductistas". El individuo es una unidad con aspectos biológicos, psicológicos y conductuales. El futuro de la investigación en psicoquímica y psicobiología, en general, presenta la posibilidad de integrar, tanto teórica como experimentalmente, estos tres aspectos.

BIBLIOGRAFIA

1. AYD F, BLAKWELL B. (eds.): *Discoveries in Biological Psychiatry*. Lippincott, Filadelfia, 1970.
2. BRAZIER M A B: The historical development of neurophysiology. En: *Handbook of Neurophysiology*. Sec. 1: Neurophysiology (Field J, ed) American Physiological Society, Washington, 1-58, 1959.
3. CALDWELL A E: History of Psychopharmacology. En: *Principles of Psychopharmacology* (Clark W G, del Giudice J, eds), Academic Press, Nueva York, 9-30, 1970.
4. CALDWELL A E: *Origins of Psychopharmacology, from CPZ to LSD*. Charles C Thomas, Springfield, 1970.
5. DIAZ J L: Teoría de eventos pautados: hacia una solución del problema mente-cuerpo-conducta. En: *Análisis Estructural de la Conducta* (Díaz J L, ed), UNAM, México, 295-383, 1985.
6. FELDMAN P E: Ancient psychopharmacotherapy. *Bull Meninger Clin*. 29:256-263, 1965.
7. HOLMSTEDT B: Historical perspective. En: *Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs* (Efron D H, Holmstedt B, Kline N S, eds), US Government Printing Office, Washington, 1967.
8. ISAACSON R L: *Basic Readings in Neuropsychology*. Harper, Nueva York, 1964.
9. LEWIN L: *Phantastica. Narcotic and Stimulating Drugs; Their Use and Abuse*. Dutton, Nueva York, 1964. Traducción y reedición de la edición de 1931, con una introducción de B. Holmstedt.
10. MANDELL A J, MANDELL M P: *Psychochemical Research in Man. Methods, Strategy and Theory*. Academic Press, Nueva York, 1969.
11. MOREAU J J: *Hashish and Mental Illness*. Raven, Nueva York, 1973. Traducción del clásico de 1845, con una introducción de B. Holmstedt.
12. MARTI-IBÁÑEZ F: The historical and philosophical background of psychobiology. *J Clin Exp Psychopathol*, 17:360-369, 1956.
13. NIETO D: *La Psiquiatría; Desarrollo Histórico y Corrientes Actuales*. Edición particular, México, 1963.
14. PAGE I H: Thudichum and the chemistry of the brain. En: *Neurochemistry* (Elliott K A C, Page I H, Quastel J H, eds), Charles C. Thomas, 3-10, 1955.
15. ROTHLIN E: Opening address. En: *Neuropsychopharmacology* (Bradley P B, Denicker P, Raduco-Thomas A, eds), Elsevier, Amsterdam, 1959.
16. TOWER D G: Origins and development of neurochemistry. *Neurology*, 8:3-51, 1958.