

ACTUALIZACION POR TEMAS

Avances en psiconeuroendocrinología

1. Endorfinas, Encefalinas y Psicopatología

Dr. Juan Ramón de la Fuente R.*

Introducción

La demostración, llevada a cabo hace diez años, de que existen en el cerebro receptores específicos para sustancias opioides (1), y dos años después, de que el propio cerebro produce sus "ligandos" para estos receptores (2), ha impulsado en forma importante el desarrollo de las neurociencias y, particularmente, el de la psiquiatría experimental. Por otro lado, la relación entre las aminas biogénicas y la psicopatología ha sido el objeto focal de estudio de una de las líneas de investigación que más ha contribuido a establecer que algunas enfermedades psiquiátricas tienen un sustrato biológico susceptible de ser estudiado con métodos científicos.

El estudio de las relaciones funcionales y disfuncionales entre aminas biogénicas y péptidos cerebrales, y el de sus expresiones endócrinas y psiquiátricas, son el objeto de la psiconeuroendocrinología (3). El avance de la biotecnología contemporánea, el aumento en la capacidad analítica de fenómenos complejos y la aplicabilidad de los conocimientos generados, han permitido que ocurran avances importantes en este campo de investigación interdisciplinaria, que es necesario revisar periódicamente. En este primer artículo se resumen algunos aspectos de la relación que aparentemente existe entre los péptidos cerebrales con propiedades opioides y algunas formas de psicopatología.

Péptidos cerebrales

Las endorfinas y las encefalinas forman parte de una gran familia de péptidos cerebrales con quienes comparten ciertas características y que es necesario conocer para poder ubicarlas dentro del contexto fisiológico al cual pertenecen. En el cuadro 1 se señalan los diversos tipos de sustancias peptidérgicas que se han encontrado en el cerebro. Como puede observarse, muchas de ellas fueron originalmente descritas como hormonas en tejidos extracerebrales. El que también se encuentren presentes en el cerebro, sugiere que estos péptidos tienen funciones diferentes, dependiendo de su localización. Para establecer la especificidad funcional de estas sustancias, es necesario conocer cuáles son sus precursores, cómo se sintetizan, dónde se localizan, cómo se transportan, a qué tipo de receptores se unen y, tam-

bién, identificar con toda precisión cuál es su estructura química, pues el que reaccionen a ciertos anticuerpos o se unan a ciertos receptores, no significa que se trate necesariamente de las mismas sustancias (4).

La idea de que algunos péptidos pueden ser secretados por células neuronales, o bien que puedan actuar como neurotransmisores en ciertas estructuras y como hormonas en otras, es fundamental para comprender la plasticidad del sistema nervioso central y las características tanto biológicas como físico-químicas de estas sustancias. Quizá la manera más ilustrativa de entender las funciones de estos péptidos en diferentes tejidos, sea considerando sus posibles formas de secreción, o de transmisión de información (5). Así, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal puede secretarse localmente un péptido y tener una acción directa por contigüedad con la célula adyacente; a esto se le conoce como paracrinia. Si el mismo péptido actúa en un tejido distante, a través de la circulación sistémica, es decir, como hormona, se le llamará endocrinia. Si ese péptido es sintetizado por una neurona en el sistema nervioso central y es liberado en una sinapsis química para que actúe como neurotransmisor, se hablará de neurocrinia; y, finalmente, si la neurona libera al péptido en la circulación, a través de una sinapsis neurohemal, se tratará de una neurohormona cuya forma de secreción se denomina neuroendocrinia.

La existencia de péptidos en el cerebro hace suponer que hay receptores para ellos. Sin embargo, salvo unas cuantas excepciones, todavía no se sabe si, en efecto, existen estos receptores; tampoco cuál es su naturaleza o localización, ni si su distribución coincide con la descrita para el péptido. De hecho, el valor paradigmático del descubrimiento de las encefalinas radica en que sus receptores se identificaron antes que ellas mismas.

En términos generales, a los péptidos cerebrales con propiedades opioides se les conoce con el nombre de endorfinas, como consecuencia de la unión de dos vocablos: "endógeno", por su naturaleza, y "morfina", por su acción. Sin embargo, esta denominación ha creado cierta confusión. La secuencia de la metionina-encefalina (M-EK), por ejemplo, se encuentra contenida dentro de la Beta-lipotropina (B-LPH) (6), en tanto que la de la leucina-encefalina (L-EK) se encuentra contenida dentro de la dinorfina (7). Ahora bien, el precursor biológico de ambos es otro péptido de gran peso molecular: la pro-encefalina (8). Por lo tanto, no

Clínica de Estudios Especiales, Instituto Mexicano de Psiquiatría, México, D. F.

es conveniente hablar de estas sustancias en términos tan genéricos, aunque así ocurra en buena parte de la literatura.

Como se muestra en la figura 1, el polipéptido denominado B-LPH contiene en su secuencia 61-91 a la Beta-endorfina (B-EP); en su secuencia 61-77, a la Gama-endorfina (γ -EP); en la 61-76, a la Alfa-endorfina (α -EP); y en su secuencia 61-65, a la M-EK. Es importante señalar que todos estos fragmentos peptidérgicos tienen actividad de tipo opioide, aunque en grados variables, y que es la B-EP la más potente para estos fines. La caracterización posterior de la dinorfina, y más recientemente, de la pro-enkefalina, aumenta de manera considerable el número de posibles "ligandos" endógenos para los receptores opioides.

Casi simultáneamente a la demostración de múltiples sustancias con características opioides, se ha establecido también que existen, por lo menos, dos tipos de receptores para ellas, que parecen ser funcionalmente diferentes (9): unos, probablemente mediadores de la respuesta analgésica, y otros, aparentemente más involucrados con la actividad neuronal convulsiva y algunos tipos de respuesta conductual. Mientras que las endorfinas, propiamente dicho, parecen ser capaces de unirse a ambos tipos de receptores, las encefalinas parecen ser más específicas para estos últimos.

Ambos fenómenos, la capacidad de producir analgesia (10) y los cambios conductuales en diversas especies animales (11), fueron los que originalmente llamaron la atención hacia la posible relación entre estas sustancias y algunos estados psicopatológicos. Muchos años de estudio sobre las propiedades farmacológicas de la morfina y otros opioides similares, habían mostrado ya que estos fármacos eran capaces de producir una serie de efectos que trascendían los de la modulación del dolor y los fenómenos de tolerancia y dependencia, involucrando funciones complejas tales como el sueño, la respiración y la regulación neuroendócrina (12). De ahí que se postulara que efectos similares podrían presentarse como consecuencia de la actividad de las "morfina endógenas". Por otro lado, los estudios controlados realizados en los laboratorios de los doctores Bloom (11) y Snyder (13), mostraron desde hace varios años que, por lo menos, algunos de estos péptidos opioides, sobre todo la B-EP, son capaces de modificar inconfundiblemente la conducta animal, y, a dosis altas, inducir en éstos una condición de tipo catatónico. Hoy sabemos que además de sus efectos analgésicos y sobre el sistema locomotor, las endorfinas tienen efectos sobre el aprendizaje, la regulación de la temperatura y el apetito, la regulación de la presión arterial y la conducta sexual, además de una amplia gama de efectos hormonales (14).

El establecimiento de la distribución de algunos de estos péptidos en el sistema nervioso central (4), de su liberación paralela a la de otras hormonas que se secretan en condiciones de *stress* (15) y el conocimiento de su coexistencia neuronal con otros neurotransmisores involucrados en la regulación de los estados afectivos (16), ha permitido concluir que el cerebro contiene neuronas con endorfinas y encefalinas, las cuales interfieren en la modulación y/o transmisión de impulsos ner-

viosos, y que se encuentran presentes en áreas cerebrales involucradas con la conducción del dolor, la actividad motora y la regulación de las emociones.

Estudios clínicos

Desde el punto de vista clínico, se han desarrollado fundamentalmente dos tipos de estrategias con el fin de estudiar si, en efecto, existen procesos de relación o asociación entre estos péptidos y algunos de los grandes síndromes psiquiátricos: fundamentalmente, las esquizofrenias y los trastornos afectivos. La primera, sustentada en hipótesis más bien simplistas, ha tratado de estudiar la concentración y la actividad de algunos péptidos opioides en diversos fluidos corporales de enfermos psiquiátricos; la segunda, acaso más fina y metodológicamente más sólida, se ha ocupado de evaluar los efectos clínicos de sustancias agonistas y antagonistas, así como de derivados peptidérgicos sintéticos en diversas poblaciones de enfermos psiquiátricos.

Los resultados de los estudios más citados en la literatura psiquiátrica (17-21), en relación a la actividad de sustancias endorfinicas en fluidos corporales de enfermos esquizofrénicos, no son fácilmente interpretables. Si bien parece haber una cierta consistencia en los hallazgos, en tanto que con frecuencia se reporta un incremento en la actividad de estas sustancias en el líquido cefalorraquídeo y/o plasma de algunos pacientes, sobre todo, en estados agudos, es necesario señalar que los métodos utilizados no han sido uniformes, y que existen limitaciones en relación al diseño de los mismos y falta de homogeneidad en las muestras estudiadas.

En lo que se refiere a la actividad de opioides endógenos en fluidos corporales de enfermos con trastornos afectivos, existen también varios estudios (17, 22, 23) que adolecen, fundamentalmente, de las mismas limitaciones ya señaladas, aunque hay datos interesantes (24) que sugieren la posibilidad de una correlación directa entre respuesta al dolor, severidad de la depresión y actividad endorfinica en líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes, y otros (21), que sugieren que hay incrementos equimolares de B-LPH, ACTH y B-EP en plasma de pacientes con depresiones de tipo unipolar.

Una línea de investigación que llamó poderosamente la atención hace poco tiempo, se desarrolló en base a la posible presencia de un compuesto endorfinico en el dializado de enfermos esquizofrénicos sometidos a hemodiálisis, y en quienes se había observado un efecto "favorable" con este procedimiento (25). Sin embargo, estudios posteriores (26) no han logrado identificar ningún compuesto peptidérgico con características endorfinicas en el hemodializado de estos pacientes, ni reproducir la observación del efecto "terapéutico" de la hemodiálisis en la esquizofrenia. Más aún, una revisión reciente (27), mostró contundentemente que este procedimiento no tiene ningún efecto terapéutico documentado en enfermos esquizofrénicos.

En lo que se refiere al uso clínico de antagonistas de los opioides, los resultados también han sido contradictorios. Solamente cuatro estudios controlados otorgan posibilidades terapéuticas a estos compuestos en enfermos esquizofrénicos (28-31). Más aún, los pro-

pios autores son, en general, cautelosos en sus interpretaciones, ya que más que una acción terapéutica propiamente dicho, lo que han observado son efectos tendientes a disminuir los síntomas alucinantes del síndrome esquizofrénico. Estos estudios han estado sustentados en la hipótesis de que algunos síntomas de la esquizofrenia pueden ser el resultado directo de un exceso en la actividad de algunos péptidos opioides. El uso de antagonistas estaría entonces justificado en algunos protocolos de investigación, no sólo para probar la validez de tal hipótesis, sino también con fines de terapéutica experimental. Sin embargo, no en todos los pacientes estudiados se ha suspendido el uso de medicamentos neurolépticos, y recientemente se ha descrito (12) una interacción farmacológica entre los antagonistas de los narcóticos y los propios neurolépticos. Es posible que los efectos "benéficos" reportados sean consecuencia indirecta de esta interacción y no un efecto directo de la naloxona o de antagonistas similares.

Una línea de investigación mucho más interesante y con resultados más prometedores, ha consistido en evaluar los posibles efectos psicoterapéuticos de los compuestos endorfinicos y algunos de sus derivados sintéticos en enfermos esquizofrénicos. Existen varios trabajos bien controlados en los que se sugiere que, en efecto, algunas de estas sustancias pueden tener propiedades terapéuticas importantes (32-37). Particularmente interesantes han sido los estudios del doctor De Wied y sus colaboradores (32, 34, 38), quienes han utilizado la des-tirosina-gama-endorfina (DT γ E) y la des-encefalina-gama-endorfina (DE γ E) con estos fines. Como puede observarse en la figura 2, estos fragmentos corresponden a la B-LPH 62-77 y a la B-LPH 66-77, respectivamente. Lo más interesante de estos compuestos es que al destirosinarse pierden sus características morfinomiméticas, y son capaces de compartir con los neurolépticos algunas características químicas y conductuales, tales como: aumentar el recambio de dopamina en ciertas áreas cerebrales, suprimir la conducta condicionada y bloquear algunos receptores de dopamina *in vivo*. En contraste, la DT γ E no parece ser capaz de antagonizar a las anfetaminas como lo hacen los neurolépticos.

Al igual que la γ -EP, la DT γ E ha sido identificada en líquido cefalorraquídeo humano (39), lo cual sugiere la posibilidad de que este compuesto se forme en el cerebro en condiciones habituales. En la figura 3 se esquematiza la posible secuencia en la formación de estos

compuestos a partir de la B-EP. Recientemente se ha reportado la existencia de una aminopeptidasa cerebral capaz de catalizar la hidrólisis del aminoácido terminal (tirosina) de varias endorfinas (40). Todo lo anterior sugiere que la DT γ E sea un fragmento de la B-EP degradado endógenamente en tejido cerebral, y que este compuesto pueda ser un "neuroléptico endógeno", cuyo equilibrio metabólico con otros similares se encuentre involucrado en la fisiopatología de los síndromes esquizofrénicos.

Por otro lado, los estudios con otro fragmento similar (41), la destirosina alfa-endorfina (DT α E), han mostrado que éste tiene propiedades estimulantes en el sistema nervioso central, y un efecto en animales de laboratorio similar al de la anfetamina, la cual se sabe que es capaz de inducir cuadros psicóticos y/o exacerbar trastornos de tipo esquizofrénico, de manera que una conversión acelerada de γ -EP a α -EP o de sus productos destirosinados, podría, en efecto, participar en la aparición de síntomas psicóticos. Estas son hipótesis interesantes que seguramente están ya sometándose a prueba en varios laboratorios.

Conclusiones

La relación que aparentemente existe entre los péptidos cerebrales con actividad opioide y algunas formas de psicopatología, dista aún de ser entendida cabalmente. Los resultados que aparecen en la literatura deben ser tomados con cautela y analizados con espíritu crítico, como corresponde a la buena tradición científica. No obstante, los conocimientos generados por algunos de los estudios que aquí se han comentado, tienen un valor eurístico inobjetable, ya que, por un lado, ponen de manifiesto la extraordinaria economía del cerebro humano al fragmentar las sustancias que él mismo produce con fines específicos, y, por otro, dan apoyo a hipótesis más generales en el sentido de que el cerebro es capaz de producir sus propias sustancias psicoactivas. La idea de que en ciertas condiciones algunas de ellas sean elaboradas deficientemente, o en exceso, o que su metabolismo se altere, o que se acumulen, es atractiva, pero no está demostrada.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Dr. Carlos Valverde R., del Departamento de Neuropsicoendocrinología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, sus comentarios y sugerencias.

Cuadro 1

PEPTIDOS CEREBRALES (1)

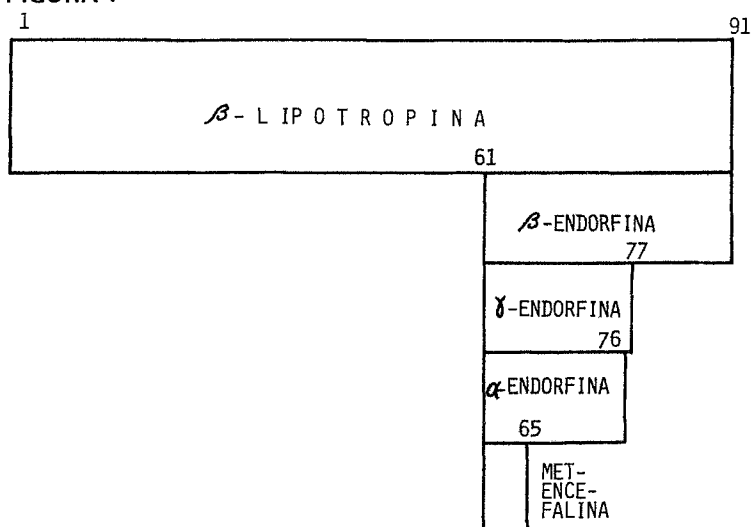
HIPOTALAMICOS	ADENOHIPOFISIARIOS	GASTROINTESTINALES
Tiroliberina (TRH)*	Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH)	Polipéptido gastrointestinal vasoactivo (VIP)
Hormona liberadora de gonadotropinas (GRH)*	B-Endorfina (B-EP)*	Colecistokinina (CCK)
Somatostatina (GHRH)*	α -Melanotropina (α -MSH)	Gastrina
NEUROHIPOFISIARIOS	Prolactina (PRL)**	Substancia P*
Vasopresina*	Hormona del crecimiento (GH)**	Neurotensina*
Oxitocina*	Hormona Luteinizante (LH)**	Metionina-encefalina (M-EK)*
Neurofisina*	Tirotropina (TSH)**	Leucina-encefalina (L-EK)*
		Insulina
		Glucagon
		Bombesina

(1) Adaptado de Krieger DT, Martin JB (4)

* Primariamente aislados en el SNC

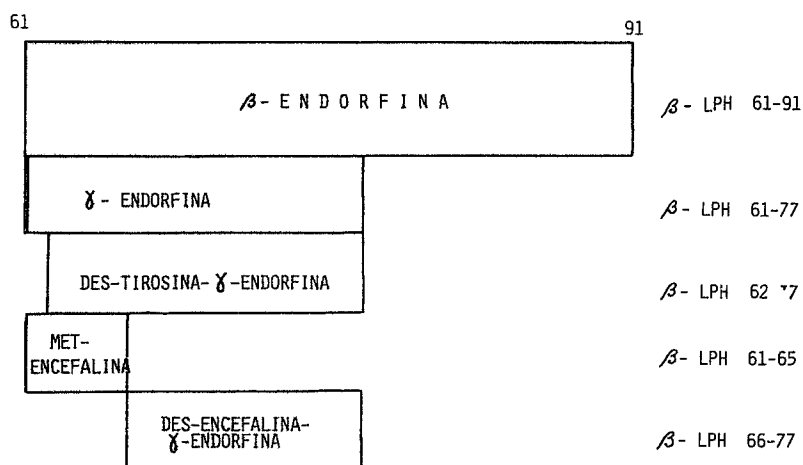
** Demostración cerebral inconclusa

FIGURA 1



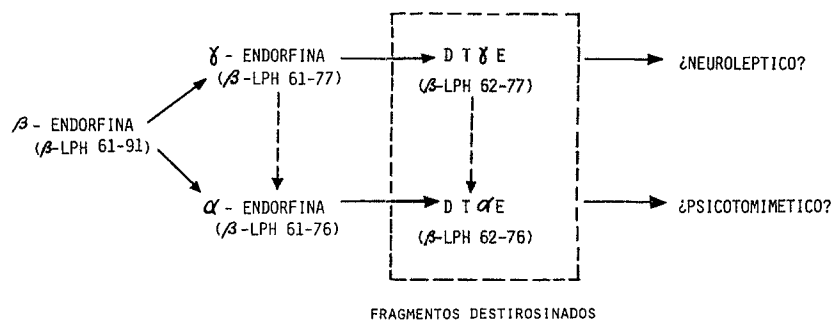
Secuencia de fragmentos peptidérgicos de la B-lipotropina con grados variables de actividad opioide.

FIGURA 2



Fragmentación esquemática de la B-endorfina B-LPH = B-lipotropina

FIGURA 3



Representación esquemática de la posible actividad psicoactiva de derivados endorfinicos. Modificado de Van Praag HM y Verhoeven WMA (41)

REFERENCIAS

1. PERT C B, SNYDER S H: Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179: 1011, 1973.
2. HUGHES J, SMITH T W, KOSTERLITZ H W y Cols: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258: 577, 1975.
3. DE LA FUENTE J R, ROSENBAUM A H: Psychoendocrinology. *Mayo Clin Proc*, 54: 109, 1979.
4. KRIEGER D T, MARTIN J B: Brain Peptides I. *New Eng J Med*, 304: 876, 1981.
5. VALVERDE C: La integración neuroendócrina y el binomio vigilia-sueño. *Psiquiatría*, 9: 1 México 1979.
6. SNYDER S H, CHILDERS S R: Opiate receptors and opioid peptides. *Ann Rev Neurosci*, 2: 35, 1979.
7. GOLDSTEIN A, TACHIBANA S, LOWNEY L I y Cols: Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc Nat Acad Sci*, 76: 6666, USA 1979.
8. HOKFELT T, JOHANSSON O, LJUNGDAHL A y Cols: Peptidergic Neurons. *Nature*, 284: 515, 1980.
9. LORD J A H, WATERFIELD A A, HUGHES J y Cols: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*, 267: 495, 1977.
10. BELUZZI J D, GRANT N, GARSKY V y Cols: Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat. *Nature*, 260: 625, 1976.
11. BLOOM F, SEGAL D, LING N y Cols: Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science*, 194: 630, 1976.
12. BUNNEY W E (Moderador): Basic and clinical studies of endorphins. *Ann Int Med*, 91: 239, 1979.
13. SNYDER S H: The opiate receptor and morphin-like peptides in the brain. *Am J Psychiatry*, 135: 645, 1978.
14. MORLEY J E: The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism*, 30: 195, 1981.
15. GUILLEMIN R, VARGO T, ROSSIER J y Cols: B-endorphin and adrenocorticotropin are secreted by the pituitary gland. *Science*, 197: 1367, 1977.
16. KRIEGER D T, MARTIN J B: Brain peptides II. *New Eng J Med*, 304: 944, 1981.
17. TERENIUS L, WHALSTROM A, LINDSTROM L y Cols: Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis. *Neurosci lett*, 3: 157, 1976.
18. DOMSCHKE W, DICKSCHAS A, MITZNEGG P: CSF B-endorphin in schizophrenia. *Lancet*, 1: 1029, 1979.
19. ROSS M, BERGER P, GOLDSTEIN A: Plasma beta-endorphin immunoreactivity in schizophrenia. *Science*, 205: 1163, 1979.
20. DUPONT A, VILLENEUVE A, BOUCHARD J P y Cols: Rapid inactivation of enkephalin-like material by CSF in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2: 1107, 1978.
21. BRAMBILLA F, GENAZZINI A R, FACCHINETTI F y Cols: B-endorphin and B-lipotropin plasma levels in chronic schizophrenia, primary affective disorders and secondary affective disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 6: 321, 1981.
22. GUNNE L M, LINDSTROM L, WIDERLOV E: En: *Endorphins in mental health research*. Usdin, E., Bunney, W. E. y Kline, N. S. (Eds.) Nueva York, MacMillan Press, LTd., 547-552, 1979.
23. PICKAR D, CUTLER N R, NABER D y Cols: Plasma opioid activity in manic depressive illness. *Lancet*, 1: 937, 1980.
24. DAVIS G C, BUNNEY W E: Psychopathology and endorphins En: *Neural peptides and neuronal communication*. Costa, E., y Trabucchi, M. (Eds.). Nueva York, Raven Press. 455-463, 1980.
25. WAGEMAKER H, CADE R: The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *Am J Psychiat*, 134: 684, 1977.
26. LEWIS R V, GERBER L D, STEIN S y Cols: On BH-leu⁵-endorphin and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 36: 237, 1979.
27. FOGELSON D L, MARDER S R, VAN PUTTEU T: Dialysis for schizophrenia: a review of clinical trials and implications for further research. *Am J Psychiatry*, 137: 605, 1980.
28. EMRICH H M, CORDING C, PIREE S y Cols: Indication of anti-psychotic action of the opiate antagonist naloxone. *Pharmakopsychiat*, 10: 265, 1977.
29. WATSON S J, BERGER P A, AKIL H y Cols: Effects of naloxone on schizophrenia: reduction in hallucination in a subpopulation of subjects. *Science*, 201: 73, 1978.
30. AKIL H, WATSON S J, BERGER P A y Cols: Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. *Science*, 201: 463, 1978.
31. BARCHAS J D, BERGER P A, WATSON S J y Cols: Opioid agonist and antagonist in schizophrenia. En: *Neural Peptides and Neuronal Communication*. Costa, E. y Trabucchi, M. (Eds.) Nueva York, Raven Press, 447-453, 1980.
32. VERHOEVEN W M A, VAN PRAAG H M, VAN REE J M y Cols: Improvement of schizophrenia patients by treatment with (des-tyr) - γ - endorphin (DT E). *Arch Gen Psychiatry*, 36: 294, 1979.
33. VERHOEVEN W M A, WESTENBERG H G M, GERRITSEN A W y Cols: (Destyrosine) - γ - endorphin in schizophrenia: Clinical, biochemical and hormonal aspects. *Psychiatry Res*, 5, 293, 1981.
34. VAN REE J M, DE WIED D, VERHOEVEN W M A y Cols: Antipsychotic effect of γ - type endorphins in schizophrenia. *Lancet*, 2: 1363, 1980.
35. EMRICH H M, ZANDIG M, KISSLING W y Cols: Des-Tyrosyl - γ - endorphin in schizophrenia: a double blind trial in 13 patients. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol*, 13: 290, 1980.
36. MANCHANDA R, HIRSCH S R: (Des-tyr) - γ - endorphin in the treatment of schizophrenia. *Psychol Med*, 11: 401, 1981.

37. TAMMINGA C A, TIGHE P J, CHASE T N y
Cols: Des-tyrosine - γ - endorphin administration
in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*
38: 167, 1981.
38. VERHOEVEN W M A, VAN REE J M, VAN BEN-
TUM A H y Cols: Antipsychotic properties of Des-
Enkephalin - γ - endorphin in treatment of schizo-
phrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 648,
1982.
39. LOEBER J, VERHOEF J, BURBACH J P H y
Cols: Endorphins and related peptides in human
cerebrospinal fluid. *Acta Endocrinol*, 91 (suppl).
225: 74, 1979.
40. BURBACH J P H, SCHOTMAN P, VERHOEF J y
Cols: Conversion of destyrosine - γ - endorphin by
brain synaptic membrane associated peptidases:
Identification of generated peptide fragments.
Biochem Biophys Res Commun, 97: 995, 1980.
41. VAN PRAAG H M, VERHOEVEN W M A: Endor-
phins and schizophrenia. En: *Hormones and the
Brain*. De Wied, D. y Van Keep, P. A. (Eds.)
University Park Press, 141-153, Baltimore, 1980.