

Las perspectivas de la psicofarmacología

Dr. Gerardo Heinze*

Summary

Undoubtedly scientific medicine established its predominance during the twentieth century and psychopharmacology revolutionized psychiatry at the beginning of the decade of the fifties even though there are still doubts about the relationship between psychological events and biological and neurological models. The goal in psychiatry is to find global treatments for every patient's problem. These new options will include psychological, social and pharmacological treatments or any combination of them all. A complete treatment for most patients should not only consist in the use of drugs. The longstanding treatment of psychiatric disorders has shown promising results in the avoidance of relapses, but will have to prove its complete effectiveness in well designed clinical research. In the near future it might be possible to design psychiatric drugs for specific disorders in this area. To enhance the progress in the area of psychopharmacology, it will be very important to find a way for measuring accurately the response of the individual patient to the various treatments. At the end, the treatments providing the highest quality of life to the patients will prevail.

Resumen

Sin lugar a duda, la medicina científica estableció su predominio en lo que va del siglo XX. En el área de la psiquiatría, los psicofármacos determinaron una revolución a partir de la década de los años 50, a pesar de que todavía no se ha podido esclarecer la interrelación entre los conceptos psicológicos y los procesos biológicos y neurológicos. La meta en la psiquiatría es encontrar nuevas formas de tratamiento integral a la medida del problema de cada paciente. Estas opciones terapéuticas deben incluir alternativas de orden psicológico, social y farmacológico, o una combinación de todas ellas. Los tratamientos farmacológicos a largo plazo han resultado prometedores, sobre todo en los trastornos afectivos recurrentes. Sin embargo, se requiere de estudios con diseños adecuados para corroborar su efectividad. Es posible que en un futuro se puedan diseñar medicamentos específicos para los trastornos psiquiátricos. La psicofarmacología requiere para su completo desarrollo, de métodos más precisos para medir la respuesta de los fármacos en los pacientes, pues es innegable que se impondrán los tratamientos que devuelvan la mayor calidad de vida al paciente.

Nadie duda que el desarrollo de la medicina científica, durante los 92 años del presente siglo, representa uno de los esfuerzos humanos más considerables y ha alcanzado avances sorprendentes.

La medicina del pasado buscaba el remedio o la curación mezclando la "Magia" del tratamiento, con las propiedades reales de las hierbas o plantas medicinales.

Ahora que estamos por llegar al año 2000, la medicina occidental conceptualiza al organismo, es, esencialmente, una máquina con un mecanismo extremadamente complejo para entenderlo, pero que puede ser reparado y modificado. La especificidad es uno de los compromisos del médico actual: nuestros galenos de hoy se desempeñan mejor cuando pueden identificar y eliminar el agente causal que ha enfermado al organismo.

Todavía hoy en día, el estado del cuerpo es inseparable de la condición del espíritu. La salud sigue siendo el equilibrio armónico, y para la mayoría de las culturas sigue siendo algo sagrado.

Las expectativas de la humanidad de llegar a una edad cada vez más avanzada, pero con buena salud, es uno de los retos de la medicina del futuro.

Para alcanzar la meta de conservar un óptimo estado físico y mental, es indispensable evitar la declinación prematura de la salud; no sólo tratar la enfermedad cuando se presenta.

El modelo científico occidental trata de eliminar la idea tradicional de la interacción mente-cuerpo asociado con los aspectos espirituales de la totalidad de las experiencias humanas.

La ciencia seguirá nutriendo a la medicina, y todos los individuos se beneficiarán con los avances tecnológicos modernos orientados hacia los procedimientos diagnósticos "no invasivos". El tipo de tratamiento también evolucionará proporcionando una acción terapéutica más rápida y acertada, pero habrá que evitar que estos avances tecnológicos "disequen o dividan" el cuerpo humano, en lugar de abordarlo como un "todo".

No cabe la menor duda de que los psicofármacos han revolucionado la psiquiatría desde que se introdujeron a principios de la década de los años 50. Han cambiado el tratamiento y el pronóstico de las principales enfermedades mentales, y han ayudado considerablemente a encontrar nuevos mecanismos bioquímicos y moleculares de algunos trastornos mentales. Igualmente, han contribuido a promover las clasificaciones psicopatológicas, como el ICD-10 y el DSM-III-R.

Muchos de los adelantos terapéuticos fueron significativos a la vez que empíricos, por lo que actual-

* Jefe de la División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco 101, 14370 México, D.F.

mente se ha acordado reorientar la dirección de la psicofarmacología racionalmente y alejar de esta subespecialidad el matiz empírico.

Durante los últimos 20 años se han invertido grandes recursos económicos en la búsqueda de nuevos agentes psicotrópicos, y aunque en este proceso hemos aprendido mucho acerca de la acción medicamentosa y de la función del Sistema Nervioso Central, se han desarrollado relativamente pocos fármacos nuevos.

El constante incremento por las autoridades sanitarias de las restricciones y regulaciones en la investigación psicofarmacológica en los seres humanos, ha hecho más difícil el estudio de nuevos compuestos, lo que ha impedido descubrir más fármacos.

Los estudios doble-ciego controlados sólo pueden responder a una pregunta muy específica de efectividad, considerando siempre la enfermedad mental desde un punto de vista puramente biológico, aun cuando la génesis de muchas enfermedades mentales sigue siendo multifactorial.

Hoy en día, una de las más importantes preguntas que nos hacemos en la investigación, es cuál es la interrelación que guardan los conceptos psicológicos con los procesos biológicos y neurológicos.

Contamos con numerosas publicaciones sobre las estructuras neuroanatómicas y los procesos neurofisiológicos relacionados con los conceptos psicológicos. En estos trabajos se incluyen demostraciones neurofisiológicas de los procesos mentales inconscientes. El concepto de neuroplastia (periodos críticos durante los cuales ciertas experiencias son necesarias para el óptimo desarrollo cerebral) ha sido propuesto como un enlace conceptual entre la función neurobiológica y la actividad mental, incluyendo los procesos mentales inconscientes.

Por lo tanto, no sólo ansiamos poder contar con nuevos compuestos, sino con nuevas formas de tratamiento integral para tal o cual enfermedad, es decir, con un tratamiento hecho a la medida de cada paciente.

Algunos críticos consideran que nuestra sociedad está "sobremedicada", sobre todo en lo que toca a las alteraciones psiquiátricas. El clínico de la sociedad actual también se encuentra presionado por la sobretecnificación de la medicina y seguramente en muchos casos descuida o desconoce la utilización conjunta de diferentes modalidades de tratamiento, como es la acción sinérgica de la farmacoterapia y la psicoterapia.

Muchos de los fármacos que se usan actualmente, para el alivio de los diferentes trastornos mentales, no son "ideales" ni tienen una eficacia universal para tal o cual enfermedad; ninguno actúa de manera instantánea ni carece de efectos colaterales. Hoy en día nos falta objetividad para predecir si en un futuro próximo o lejano dispondremos de nuevos psicofármacos con las características deseadas.

No solamente necesitamos de nuevos y más efectivos fármacos, sino también de una mejor comprensión de la disfunción o déficit bioquímico que

supone ser la causa etiológica tanto de la depresión mayor como de la esquizofrenia.

Las actuales hipótesis sobre la depresión y la esquizofrenia, han sido ampliamente cuestionadas y criticadas, pero hasta el momento no tenemos una alternativa más satisfactoria. Necesitamos nuevas hipótesis sobre las principales enfermedades mentales para poder desarrollar nuevos fármacos para el abordaje terapéutico.

Se han logrado algunos avances con los llamados fármacos atípicos, como es el caso de la clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria a otros neurolépticos.

El hecho de ser denominados "atípicos" nos conduce a nuevos cuestionamientos neurofisiológicos y bioquímicos que pueden ayudarnos a encontrar drogas más específicas y con menores efectos secundarios como es el caso de la disquinesia tardía, del síndrome neuroléptico maligno, y de otros.

Nunca hay que olvidar que el tratamiento psicofarmacológico es parte de una estrategia de tratamiento integral. En el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos, el abordaje biológico con neurolépticos debe ser primordial durante la primera fase, mientras que en la fase de "adaptación" se asociará con un procedimiento psicoterapéutico para lograr una mejor socialización y poder disminuir la dosis del medicamento a niveles umbrales de efectividad que prevengan las recaídas, pero también los efectos secundarios indeseables.

La psicofarmacología ha contribuido enormemente a controlar el sufrimiento de los pacientes con depresión, especialmente de aquellos diagnosticados con depresión mayor. Pero también tenemos que reconocer que el porcentaje de pacientes que no responden a los antidepresivos es relativamente alto, lo cual quiere decir que sólo son parcialmente efectivos o que estamos tratando cuadros depresivos diferentes. Sabemos que esto se debe frecuentemente a una compleja interacción de la vulnerabilidad biológica genéticamente determinada con los factores psicológicos y ambientales.

El tratamiento exitoso de los estados depresivos se inicia excluyendo los trastornos físicos que pueden producir síntomas depresivos.

Muchos investigadores, entre ellos M. Shepherd y H. Lehmann, consideran que los componentes psicosociales, y hasta la idiosincracia personal, son partes de la farmacología psiquiátrica, que deben de ser tomados en cuenta en la neuropsicofarmacología.

Cada vez hay mayor consenso en que durante un tratamiento psicofarmacológico, los factores inespecíficos son de gran importancia, y que los aspectos psicosociales y biológicos deben de ser considerados en la planeación de un programa terapéutico.

Actualmente los esfuerzos están enfocados hacia la profilaxis de la recurrencia y la cronicidad de la enfermedad afectiva.

Sabemos que aproximadamente el 60% de los pacientes que han tenido un primer episodio depresivo unipolar presentarán episodios subsecuentes, y que casi todos los episodios bipolares son recurrentes.

La tarea en el futuro es establecer las ventajas que representa la intervención temprana del tratamiento psicofarmacológico y la conveniencia de mantenerlo a largo plazo, e identificar si los estresores psicosociales son capaces de cambiar la neurobiología que inducirá posiblemente una modificación de la expresión genética del organismo. Este cambio genético puede ser el responsable de la recurrencia de los episodios afectivos y también de la falta de respuesta al tratamiento psicofarmacológico a largo plazo.

Las investigaciones anteriores sobre las terapias de continuación y mantenimiento han sido, hasta el momento, relativamente escasas y se han elaborado con diversos sesgos que hacen sus resultados poco confiables.

Recientemente, un grupo de investigadores de la Universidad de Pittsburg demostró que el tratamiento farmacológico continuo con antidepresivos, previno la recurrencia de episodios depresivos mayores en el 80% de los pacientes, durante un seguimiento de tres años después de su recuperación inicial, en contraste con estudios anteriores, en los que se les administraron dosis menores del antidepresivo durante el mantenimiento, y el porcentaje de recaídas fue mayor -cerca del 50%- durante los dos años de seguimiento. En el estudio se comparó también a los pacientes con los que participaron en grupos de psicoterapia interpersonal como coadyuvante.

Los autores enfatizan la utilidad de mantener el antidepresivo a la misma dosis que se usa para tratar el episodio depresivo agudo o inicial, y no disminuirla después de la desaparición de los síntomas, lo que era una práctica poco usual en el pasado.

Esta es la primera evidencia de peso que apoya el uso de la terapia de mantenimiento; sin embargo, quedan varios puntos que revisten importancia clínica y que deben tomarse en cuenta en el futuro:

- 1) es necesario que estos resultados sean confirmados por otros autores;
- 2) debe demostrarse en estudios controlados, la superioridad de mantener la dosis de ataque en lugar de administrar una dosis de mantenimiento menor a largo plazo;
- 3) es necesario evaluar otros fármacos con diseños adecuados con perfiles de efectos secundarios diferentes (fluoxetina, IMAOs, mianserina, etc.);
- 4) debe evaluarse de manera integral el uso de psicoterapias breves como coadyuvantes o sustitutos de la terapia de mantenimiento.

Por lo anterior difícilmente se podrá negar que tanto la mente como el cerebro están implicados en la génesis de la depresión.

Los fármacos tienen como objetivo restaurar directamente la homeostasis cerebral, y las intervenciones psicológicas se orientan a aminorar el *input* patológico.

Igualmente, tendrán que llevarse a cabo más investigaciones clínicas sobre el curso y el tratamiento a largo plazo de las crisis de angustia y de las

llamadas distimias, asociadas o no con un trastorno de la personalidad.

La distimia es uno de los trastornos mentales más comunes, y afecta del 2 al 4% de la población general y del 20 al 40% de los pacientes internados en los hospitales psiquiátricos.

Los síntomas, que comprenden la disminución de la energía, una baja autoestima, poca sociabilidad y falta de interés en las actividades placenteras, pueden ser interpretados como rasgos que se superponen a la personalidad dependiente, de evitación y pasivo-agresiva. Suele ser difícil saber qué fue primero: el trastorno de personalidad o la depresión.

Es necesario continuar investigando para poder diferenciar las distimias "afectivas", que generalmente responden a los fármacos antidepresivos, de las distimias "caracterológicas", que suelen no responder satisfactoriamente a dichos fármacos.

El foco de interés en las benzodiacepinas ha cambiado a partir del reconocimiento de que son potencialmente adictivas, lo cual limita su uso en los estados de ansiedad. En el futuro, las metas estarán dirigidas a investigar sus efectos sobre la memoria, y a estudiar sus acciones sobre los ligandos a receptores benzodiacepínicos en las demencias, especialmente en la enfermedad de Alzheimer.

El reconocimiento de que las benzodiacepinas tienen la habilidad de inducir alteraciones cognoscitivas y de la memoria, ha estimulado el estudio de los antagonistas benzodiacepínicos en los estados de envejecimiento cerebral prematuro y en las demencias, ya que estos antagonistas, al actuar sobre los receptores benzodiacepínicos centrales tipo I, eliminan los efectos cognoscitivos y sedativos de estos compuestos químicos.

Seguramente estos ansiolíticos continuarán formando parte del armamentario terapéutico en los próximos años, y los estudios estarán dirigidos a conocer mejor su acción, su uso y sus limitaciones.

Actualmente la biotecnología ha permitido analizar decenas de miles de sustancias nuevas cada año, y se espera poder encontrar alguna que combata las enfermedades, tanto físicas como mentales.

Los expertos en drogas dicen que el diseño racional de los medicamentos pertenece aun al futuro, pues, aún empleando las computadoras, hasta ahora ha resultado difícil, diseñar medicamentos a partir de la nada. Las técnicas biotecnológicas, como las células que crecen en los tubos de ensayo, han estimulado el regreso a la experimentación con productos naturales al permitir el diseño de pruebas altamente eficientes y automatizadas.

El progreso de la neuroquímica para identificar las estructuras moleculares de los neurotransmisores y para aislar los sinaptosomas y sus partículas subcelulares, desempeñó un papel primordial en los primeros estudios sobre el mecanismo de acción de los fármacos psicotrópicos.

Actualmente, las nuevas técnicas para la identificación de receptores y de los subtipos de receptores, la simulación por computación de la interacción droga/receptor y las técnicas moleculares de clona-

ción, son ampliamente utilizadas en la investigación psicofarmacológica.

En un futuro indeterminado, estas técnicas, junto con los diseños por computadora de las moléculas con acción psicotrópica, nos podrán proporcionar bases sólidas para el desarrollo de fármacos más selectivos y eficaces.

Las nuevas técnicas de imagenología cerebral seguramente abrirán nuevos caminos a la investigación clínica y básica que nos permitirán observar los cambios regionales que ocurren en el cerebro humano durante la administración de fármacos.

No podemos negar el notable progreso que ha tenido la psicofarmacología durante los últimos 40 años; a pesar de ello, todavía es necesario contar con fármacos que "hablen el mismo lenguaje del paciente", es decir, que sean específicos para cada paciente con una enfermedad mental determinada.

Necesitamos nuevos métodos que nos permitan predecir la respuesta terapéutica y los efectos secundarios durante la administración inicial de los psicofármacos.

La psicofarmacología continúa siendo una ciencia joven y prometedora que seguramente todavía tiene un largo camino que recorrer para poder desarrollar nuevos fármacos más específicos para el tratamiento, y especialmente para la profilaxis de las principales enfermedades mentales. El descubrimiento de los neurotransmisores, de los receptores y de los procesos de segundos mensajeros para el reconocimiento de las regulaciones neuroendócrinas y neuroinmunológicas entre los varios sustratos cere-

brales determinados morfológica y genéticamente, determinarán la nueva época de la psicofarmacología que profundizará en la etiología y en el tratamiento de los trastornos mentales.

Tampoco hay que perder de vista que el sistema nervioso de los seres humanos no es una entidad aislada. Interactúa con el medio ambiente en forma constante, lo cual posiblemente origina la patología mental y somática, por lo que la psicofarmacología es sólo una terapia inicial y paliativa, mientras que la terapia etiológica intervendrá en el campo sociológico y epidemiológico.

Por otra parte, la neuropsicofarmacología constituye un arma necesaria para estudiar las bases bioquímicas endócrinas y fisiológicas de la conducta humana en su ambiente social y cultural.

Con la ayuda de la nueva ciencia tecnológica, la psiquiatría resultará beneficiada parcialmente, sobre todo en cuanto al pronóstico del tratamiento farmacológico y psicoterapéutico.

Algunos investigadores consideran que el futuro nunca se ha visto tan prometedor para desarrollar nuevas drogas para el tratamiento de los trastornos mentales. Otros consideran que no necesitamos más fármacos nuevos, sino más información sobre los actuales para poder predecir con mayor exactitud su mecanismo de acción y su respuesta al tratamiento.

Para finalizar, deseo mencionar que el óptimo tratamiento farmacológico del futuro será aquel que muestre la mayor efectividad para devolver la mejor calidad de vida al paciente.

REFERENCIAS

1. CONWAY PG: Future direction of drug. Development for the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Neuro-pharmacology*. Raven Press, Ltd. Nueva York. 14(Suppl) V-VII, 1991.
2. GLASS RM: The future of psychiatry. *JAMA*, 2:2542-2550, 1990.
3. GOODWIN FK: From alcohol, drug abuse and mental health administration. *JAMA*, 266:340, 1991.
4. HANDLEY SL: New directions in benzodiazepine research. *Current Opinion in Psychiatry*, 2:59-62, 1989.
5. HEAL DJ, BUCHETT WR: Development of antidepressant drugs for the 1990s: progress or procrastination? *Int J Geriatric Psychiatry*, 6:431-443, 1991.
6. HEALY DT: The psychopharmacological era: notes toward a history. *J Psychopharmacology*, 4(3):152-167, 1990.
7. HIRSCHFELD RM: Future directions in the treatment of anxiety. *J Psychiat Res*, 24(suppl):163-167, 1990.
8. JOYCE CRB: New diseases for old drugs? *JR Society of Medicine*, 80:406-409, 1987.
9. LONG VG: Past and future of neuropsychopharmacology (letter to the editor). *Asia Pacific of Pharmacology*, 4:59-65, 1989.
10. POST RM: Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149:999-1010, 1992.
11. SHEPHERD M: New drugs for mental disorders? (Editorial). *JR Society of Medicine*, 80:401-402, 1987.
12. VAN PRAAG HM: The present and the future of serotonergic drugs. *Human Psychopharmacology*, 6:13-19, 1991.