

ACTUALIZACION POR TEMAS

La evolución de la psicofarmacología durante las últimas décadas

Gerardo Heinze*

Summary

Pharmacotherapy in psychiatry has reached a high level of advancement in the introduction of new molecules with more specific actions on determined neurotransmitters of the Central Nervous System. New psycho drug action mechanisms are suggested taking into consideration neuronal plasticity and their induced changes by intracellular regulatory proteins, by means of the phosphorylation process. This is a work on the "addiction" model of drug abuse, as a phenomenon of therapeutic change in the treatment of affective illnesses and schizophrenia.

Genetic therapy is another path for the development of new drugs by means of molecular information. It will lead us to correct dysfunction's by means of the manipulation of the individual genome.

Recapture of inhibition, as an explanation for the therapeutic effect of antidepressants, has not been able to increase its therapeutic effectivity in depressive dysfunction's since the introduction of imipramine, therefore, phytopharmacology has arisen new interest in clinicians for filling the gaps left by actual drugs.

Herboreal medicine manages at this moment three substances (Gingko-Biloba, Flor de San Juan and Kava-kava) which must be studied with the same methodology used for the well-known psychodrugs.

Key words: Psychopharmacology, neuronal plasticity, transduction, genotherapy, phytopharmacology.

Resumen

La farmacoterapia en psiquiatría ha alcanzado avances en la introducción de nuevas moléculas, con acciones más específicas sobre determinados neurotransmisores del sistema nervioso central. También se han propuesto nuevos mecanismos de acción de los psicofármacos, tomando en cuenta la plasticidad neuronal y sus cambios inducidos por las proteínas regulatorias intracelulares mediante el proceso de fosforilación. En este artículo se aborda el modelo de "adicción" a las drogas de abuso, como fenómeno de cambio terapéutico en el tratamiento de las enfermedades afectivas y de la esquizofrenia.

La terapia génica es otro de los medios para desarrollar nuevos fármacos mediante la información molecular, que nos permitirá corregir algún mal funcionamiento con la manipulación del genoma individual.

*Jefe de la División de Servicios Clínicos. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco. 14370, México, D.F.

La recaptación de la inhibición, como una explicación del efecto terapéutico de los antidepresivos, no ha logrado hacer evolucionar la efectividad terapéutica en los trastornos depresivos desde la introducción de la imipramina, por lo que la fitofarmacología ha despertado nuevamente el interés de los clínicos para llenar los huecos que dejan los fármacos hoy en día.

La medicina herbolaria cuenta actualmente con tres sustancias (Gingko Biloba, flor de San Juan, Kava-Kava) que necesitan ser estudiadas con la misma metodología que se emplea para los psicofármacos actuales.

Palabras clave: Psicofarmacología, plasticidad neuronal, transducción, genoterapia, fitofarmacología.

Introducción

El descubrimiento fortuito de varios fármacos psicotrópicos sintéticos a principios de los años 50 nos ha proporcionado poderosos compuestos para el tratamiento de diversos trastornos mentales. Aproximadamente, 20% de todas las prescripciones en los Estados Unidos de Norteamérica se destinan al tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas.

Para poder avanzar rápidamente en el tratamiento de las enfermedades mentales, se necesitan modelos animales mucho más específicos, que tal vez nunca conseguiremos debido a la complejidad del cerebro y de la conducta de los seres humanos. La depresión, la crisis de ansiedad, la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, etc. son enfermedades específicamente humanas que no son reproducibles en los animales de experimentación. A pesar de esta limitación, el tratamiento psiquiátrico, ha alcanzado grandes éxitos y continúa avanzando conforme integramos nuevos métodos de estudio, como son la biología molecular y las áreas afines.

Contamos con fármacos cada vez más específicos y efectivos para la esquizofrenia, aunque su etiología permanece, en cierta forma, desconocida. Por la imagenología sabemos que hay anomalías cerebrales que originan las ideas delirantes y las alucinaciones, principalmente las auditivas. La incidencia de la esquizofrenia es semejante en todo el mundo (cerca del 1%) sin que importe la clase social ni la cultural de los individuos.

Inicialmente, la terapéutica para la esquizofrenia estaba dirigida a controlar los síntomas positivos (ideas delirantes, alucinaciones, etc.), mientras que ahora también se ha puesto especial atención en la cronicidad de los síntomas negativos, como la falta de afectividad y la pérdida de la motivación y del sentimiento.

Mediante la ayuda de la tomografía por emisión de positrones y de la resonancia magnética funcional, los investigadores del sistema nervioso central han encontrado que disminuye la actividad metabólica en ciertas regiones cerebrales, como la frontal, el hipocampo y el tálamo.

Sabemos que ciertas sustancias psicoactivas (alucinógenas), como la ketamina, inducen cuadros clínicos semejantes a los de la esquizofrenia, y han servido como "modelo experimental" para estudiar las psicosis en general.

Actualmente, el principio terapéutico para la esquizofrenia se basa en la teoría del bloqueo de los receptores a dopamina 2 (D2). Aunque, probablemente, este mecanismo no sea ni etiológico ni específico, se ha establecido que la ocupación de alrededor del 60% de los receptores D2 por los fármacos neurolépticos, inhibe los síntomas psicóticos, evita las recaídas y controla la enfermedad a largo plazo (3).

Es probable que los receptores D2 en el sistema mesolímbico sean el centro de un sistema de neurotransmisión cuya sensibilidad es responsable de la sintomatología psicótica.

Después de más de 100 años de investigación sobre el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia se ha avanzado considerablemente. Ahora contamos con fármacos de acción específica (dual) sobre los receptores a dopamina y serotonina, que son efectivos tanto en los síntomas positivos, como en los negativos (risperidona, clozapina, olanzapina, remoxipiride y seroquel); estos agentes, introducidos recientemente, son más efectivos y su perfil de efectos secundarios es mucho menor (10,11).

El éxito obtenido con la clozapina ha entusiasmado y ha estimulado a los investigadores para encontrar fármacos más eficaces que tengan menos restricciones y menos efectos secundarios.

Estos antipsicóticos son el punto de partida de los nuevos fármacos que van a enriquecer el campo del tratamiento de la esquizofrenia y a disminuir considerablemente la incidencia de la tan temida disquinesia tardía.

Los avances alcanzados durante los últimos 10 años han llevado a comprender mejor las bases neurobiológicas de los trastornos psiquiátricos, así como de la acción de los fármacos psicotrópicos.

Si revisamos la bibliografía sobre la investigación biológica en psicofarmacología, notamos que se ha puesto un énfasis excesivo en la sinapsis que explica parcialmente el mecanismo (inicial) de acción de los psicofármacos (como es la captación de los neurotransmisores y la unión a los receptores de los neurotransmisores). Actualmente la investigación tiende a ser multidisciplinaria desde las neurociencias cognitivas hasta la biología molecular.

Estos cambios en la investigación terapéutica de las enfermedades mentales reflejan el desarrollo de nuevas herramientas para el estudio de la mente, que han

permitido avanzar en la investigación de nuevas formas de medición, como el análisis de los metabolitos de los neurotransmisores en los compartimientos periféricos o la medición de la densidad de los receptores en las células periféricas, como las plaquetas y los leucocitos.

La imagenología funcional, incluyendo la imagen por emisión de positrones, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de fotón único, constituyen un puente entre las neurociencias, la neuroanatomía y la neurofisiología.

Las investigaciones neuroanatómicas relacionadas con los abordajes electrofisiológicos y microdialisis in vivo están proporcionando un mejor conocimiento funcional de los circuitos neuronales de la conducta humana (7).

Los marcadores moleculares de la activación neuronal (como la inducción de genes inmediatos tempranos) están formando el puente entre la neuroanatomía y los estudios de señales inter e intracelulares.

Las modernas herramientas neurofisiológicas, combinadas con la clonación y la mutagénesis de los canales iónicos, han permitido estudiar en forma detallada determinados bloques de neuronas.

Los recientes avances en la neurobiología molecular y celular constituyen una nueva estructura para comprender mejor la acción de los fármacos psicotrópicos sobre el sistema nervioso central, siendo uno de sus principios básicos, la administración de una dosis adecuada, la frecuencia con la que se administran y la duración prolongada del tratamiento para obtener un beneficio terapéutico óptimo (5).

El paso molecular inmediato de estas drogas, es la activación del mecanismo homeostático que induce, después de cierto tiempo, un nuevo estado de adaptación celular mediado por un sistema celular de señales.

En el caso de los antidepresivos y los antipsicóticos, el nuevo estado de adaptación produce una acción terapéutica debido a la adecuación de determinados circuitos neuronales del cerebro.

Esta nueva estructura es un auxiliar para comprender por qué ciertos fármacos (antidepresivos y antipsicóticos) no son efectivos cuando sólo se administran ocasionalmente, a dosis bajas y por poco tiempo, aunque no todos los procesos de adaptación celular son benéficos, por ejemplo, cuando causan adicción a las drogas de abuso (1).

En el futuro será necesario identificar los cambios moleculares para conocer el proceso de adaptación celular que interviene en el control de los síntomas de la conducta humana.

La revolución ocurrida en la manera de comprender la complejidad del señalamiento del receptor postsináptico, incluyendo la regulación de la expresión genética neuronal, nos permite conocer el mecanismo de acción de los psicotrópicos.

La alianza entre la genética clínica y molecular también podrá identificar, eventualmente, los alelos que confieren la vulnerabilidad a desarrollar una enfermedad mental.

Tenemos que descubrir en qué región del cerebro ejercen su acción determinados genes sobre los circuitos de la conducta de un determinado individuo. Aunque más bien nos gustaría saber cómo ejerce su ac-

ción, después de algunas semanas, el aumento de la serotonina sináptica, inducido por el bloqueo de la recaptación para cambiar las propiedades neuronales y de determinados circuitos que darán como resultado la desaparición de los síntomas depresivos.

En el futuro, las diferentes manifestaciones psiquiátricas y su tratamiento psicofarmacológico se basarán en los conocimientos que se obtengan de las vías intracelulares de la transducción de señales en el cerebro, que nos proporcionarán un mejor conocimiento de la plasticidad cerebral.

Las observaciones clínicas nos indican que en algunas enfermedades psiquiátricas, como la depresión, la administración de un antidepresivo induce una mejoría estable del cuadro clínico después de algunas semanas, producido, inicialmente, por la interacción neurotransmisor-receptor, y mediado finalmente, por la vía intracelular de la transducción de señales y la regulación de la expresión neuronal génica (6).

La plasticidad neuronal y los fármacos

La plasticidad neuronal se define como el proceso por el cual la función neuronal puede ser alterada por un estímulo determinado.

Todas las formas de neuroplasticidad están mediadas por las proteínas regulatorias intercelulares mediante el proceso de fosforilación del canal iónico (cambio de duración breve) o mediante la expresión alterada de ciertas proteínas del citoesqueleto (cambio de duración prolongada).

La mayoría de los medicamentos psicotrópicos (antidepresivos y antipsicóticos) inducen una plasticidad neuronal en el cerebro después de administrarse de manera prolongada (4).

En forma similar, las drogas de abuso producen adicción solamente después de administrarse repetidamente.

Los psicotrópicos producen cambios inmediatos y tardíos en la función cerebral mediante su acción sobre el sistema de transducción de señales. Incluyen la regulación, por medio del fármaco, de la cantidad de neurotransmisor disponible en la sinapsis, la activación del neurotransmisor de la membrana plasmática del receptor y los mecanismos intracelulares de transducción de señales. Lo anterior explicaría por qué la administración prolongada produce cambios permanentes en la función cerebral.

La terapia génica en psiquiatría

Una nueva forma de administrar los fármacos es la llamada terapia génica, la cual agrupa o codifica la maquinaria sintética de las células de un paciente para producir un agente terapéutico.

Aquí se utiliza al organismo para tratar su propio padecimiento, haciendo innecesaria la manufactura de fármacos y su administración repetida, y reduciendo las dificultades que implican los tratamientos a base de medicamentos.

El sistema para descubrir y desarrollar los productos que sirven para el tratamiento de la depresión, de

la esquizofrenia y de los estados de ansiedad, se basará en la tecnología del genoma y en la genética.

La investigación farmacológica relacionada con el genoma logrará su mayor desarrollo dentro de los próximos 5 o 10 años.

Uno de los ejemplos clásicos del método tradicional para descubrir una droga, fue el desarrollo de los supresores a dopamina para el tratamiento de la esquizofrenia durante la década de los años 60. Durante mucho tiempo, esa fue la única manera de explicar la acción de estos neurolépticos.

Hoy, con las actuales técnicas genéticas y moleculares biológicas, se pueden clonar los siete receptores a dopamina y probar la efectividad de los compuestos de cada uno de los receptores que posiblemente intervengan en la génesis de la esquizofrenia.

En el futuro, las 4,000 enfermedades causadas por un gen único estarán localizadas con precisión en los 23 cromosomas. Las enfermedades en las que intervenga más de un gen (el cáncer, la esquizofrenia o las enfermedades cardíacas) estarán indicadas en un mapa (8).

Probablemente, dentro de una o más décadas, una gota de saliva nos podrá indicar todo lo que queramos saber; tal vez hasta nos revele cuándo y cómo vamos a morir y la herencia genética que vamos a pasarle a nuestros hijos.

Muchos de los investigadores más brillantes del mundo están dedicando sus esfuerzos al tratamiento de las enfermedades. La ciencia es para ellos muy simple: "anatomía molecular", una extensión de la medicina tradicional hacia las áreas más pequeñas, más complejas del cuerpo humano, para aliviar el sufrimiento de los seres humanos que padecen un sinnúmero de enfermedades cuya etiología sigue siendo incierta, difícil de diagnosticar e imposible de tratar.

La terapia génica tiene tres maneras de llevar a cabo el proceso de curación:

1. Puede proporcionar información prenatal para que los padres determinen la conducta que deben seguir.
2. Puede proporcionar una detallada información molecular que nos conduzca a diseñar con más precisión nuevos fármacos.
3. Podrá conducirnos a encontrar la terapia génica indicada para corregir un mal funcionamiento mediante la manipulación del genoma individual.

Ya estamos familiarizados con el primer método: las pruebas prenatales vía amniocentesis o mediante la muestra coriónica. Se puede estudiar al feto para encontrar un número cada vez mayor de enfermedades, aunque por tratarse de técnicas invasivas, sólo se utilizan en las madres con riesgo.

El segundo método de curación que ofrecen los genetistas por medio del diseño de nuevos fármacos ya ha comenzado. Por ejemplo, ya se está produciendo una insulina artificial mediante un método basado en el DNA. También se han fabricado otras proteínas basadas en la información genética. El avance ha sido muy lento porque el organismo humano ha demostrado ser más complejo de lo que antes se pensaba, aun-

que las posibilidades de desarrollar nuevos fármacos continúan siendo ilimitadas. Por lo tanto, cualquier enfermedad que tenga un componente genético, puede ser revertida si se debe a un exceso o a una inadecuada combinación de proteínas.

Lógicamente, lo que deben hacer los científicos es proporcionar, bloquear o reordenar las proteínas adecuadas. Pero como en el campo del DNA cada gen tiene un "código" para cada proteína, y tenemos entre 100,000 y 150,000 genes y proteínas, la tarea se complica considerablemente. Un científico inglés considera que la esquizofrenia podría ser el primer avance espectacular del diseño genético de un fármaco. Considera que dentro de los próximos cinco años estarán identificados los genes de la esquizofrenia y, cinco años después, contaremos con un tratamiento para manejarlos.

Otros consideran que la terapia génica es extremadamente complicada porque necesita de un conocimiento profundo de la bioquímica humana, que puede tomar varias décadas, si no es que siglos. En el mejor de los casos, la curación se hará mediante la aplicación de una sola dosis y no tendrá que ser un tratamiento de por vida.

El tercer método, que consiste en cambiar el sistema de los genes individuales que originan una enfermedad determinada es, hoy en día, todavía un sueño, aunque muchos científicos lo consideran una realidad potencial en un futuro no muy lejano.

La genética apenas está en el comienzo, y es enorme la ignorancia del ser humano a este respecto. Nadie sabe quiénes seremos al finalizar esta gigantesca transformación de la ciencia.

La terapia génica puede ser una realidad para el futuro de la psiquiatría, conforme avancen los conocimientos sobre la biología molecular de los trastornos mentales, pero lo que es un hecho es que el conocimiento sobre el DNA va a ser lo más importante de nuestra vida.

La fitofarmacología

Uno de los campos abiertos a la investigación terapéutica es la medicina herbolaria, a la que durante los últimos años le han dado los médicos cada vez más atención por la necesidad de llenar los huecos que dejan los fármacos hoy en día.

Un dato interesante es que en 1994 se prescribieron en Alemania 66 millones de dosis diarias del extracto de la flor de San Juan (*Hypericum perforatum*) para el tratamiento de la enfermedad depresiva.

El meta-análisis, recientemente publicado, y que cuenta con 23 estudios aleatorios en 1,757 pacientes con un episodio depresivo de intensidad leve y moderadamente severo, indica que la herbolaria ha mostrado una efectividad significativamente superior al placebo e igual a la de los antidepresivos tradicionales, pero con un perfil menor de efectos secundarios (9).

Realmente, la recaptación de la inhibición, como una explicación del efecto terapéutico de los antidepresivos, no ha logrado hacer evolucionar su efectividad terapéutica para la depresión desde la introducción de la imipramina, por lo que debe impulsarse la explotación de la medicina popular de productos naturales mediante la metodología científica que actualmente se emplea en los psicotrópicos químicos.

La fitofarmacología se encuentra en pleno desarrollo científico. Actualmente están investigándose tres sustancias del *vademecum* arbolario:

el <i>Hypericum perforatum</i> (flor de San Juan)	—Antidepresivo
el Gingko Biloba	—Antioxidante
y el Kava-kava	—Ansiolítico

El extracto de la flor de San Juan tiene una potente afinidad sobre los receptores del ácido gama-amino butírico (GABA), pero no presenta afinidad sobre los receptores clásicos que intervienen en la depresión (NA, DA, 5-HT) y tampoco inhibe la acción de la enzima mono-amino-oxidasa (MAO) (2).

El problema actual en la investigación de estas plantas medicinales radica, principalmente, en la dosis que debe utilizarse.

En el caso de la flor de San Juan es necesario fijar una dosis estándar, hacer ensayos durante un tiempo suficiente, sobre todo cuando se administra en los estados depresivos severos, así como estudios clínicos de largo plazo para evaluar el riesgo de que se produzcan recaídas, recurrencias, o tolerancia (2).

Conclusión

Estamos todavía al principio de un largo camino. Debeamos poder contar con fármacos más específicos que influyan en los conjuntos de células que tienen una determinada localización cerebral, que vayan dirigidos a ciertos neurotransmisores y receptores, y que tengan ciertas señales sinápticas.

Las diferencias moleculares entre las mismas neuronas, debidas, en parte, a sus características proteicas, seguramente podrán ser influenciadas por fármacos más específicos para cada uno de los conjuntos de células neuronales que intervengan en un trastorno mental determinado. De esta manera, el fármaco será selectivo para un tipo particular de población celular.

Una de las principales metas de la psicofarmacología de los próximos 20 años, es poder comprender cómo contribuirá la regulación de los genes en el mecanismo de acción de los psicotrópicos, así como en otras formas de cambios duraderos en el sistema nervioso central.

Sin duda alguna, el futuro de la investigación fitofarmacológica nos traerá sorpresas; y más aún en México, que es un país privilegiado, ya que su flora es de una enorme riqueza por la abundancia de sus especies.

REFERENCIAS

1. BERTHOW MT, RUSSEL DS, TERWILLIGER RZ y cols: Influence of neurotrophic factors on morphine-and cocaine-induced biochemical changes in the mesolimbic dopamine system. *Neuroscience*, 68:969-979, 1995.
2. COTT J: Natural product formulation available in Europe for psychotropic indications. *Psychopharmacology Bulletin*, 31:745-751, 1995.
3. DANIEL DG, WEINBERGER DR, JONES DW y cols: The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci*, 11:1907-1917, 1991.
4. DUMAN RS, HENINGER GR, NESTLER EJ: Molecular psychiatry: adaptations of receptor-coupled signal transduction pathways underlying stress-and drug induced neural plasticity. *J Nerv Ment Dis*, 182:692-700, 1995.
5. DUMAN RS, NESTLER EJ: Signal transduction pathways for catecholamine receptors, in psychopharmacology. *Fourth Generation of Progress*. Bloom FE, Kupfer DJ. (eds). Raven Press. Nueva York, 1994.
6. FELSENFELD G: Chromatin as an essential part of transcriptional mechanism. *Nature*, 355:219-224, 1992.
7. HYMAN SE, NESTLER EJ: *The Molecular Foundation of Psychiatry*. American Psychiatric Press. Washington, 1993.
8. JUN-BI T: Theory and practice of psychopharmacogenetics. *Am J Medical Genetics*, 54:391-397, 1994.
9. LINDE K, RAMIREZ G, MULROW CD y cols: St. John's Wort for depression: an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Med J*, 313:253-258, 1996.
10. RICHELSON E: Preclinical pharmacology of neuroleptics: Focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry*, 57(supl 11):4-11, 1996.
11. SEEMAN P, CORBETT R, VAN TOL HHM: Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 16:93-110, 1997.