

# CATÍTULO 7

## Psicofarmacología: farmacodinamia y modelos experimentales

*Silvia Wikinski*

¿Qué es un **psicofármaco**? Esta pregunta puede ser respondida de muy diversas formas, pero hay quienes plantean que incluye un grupo de compuestos que ejerciendo su acción a nivel del sistema nervioso central son capaces de producir cambios en las funciones mentales superiores y en la conducta.

No se nos escapa que esta definición, así como está planteada, puede también incluir a otras sustancias con estas propiedades: los anestésicos generales, las drogas de abuso como cocaína o alcohol, las anfetaminas, y la lista sigue. Una definición más restrictiva sería aquella que identifica como psicofármacos a todas las drogas usadas para el tratamiento de los trastornos mentales.

Algunos de los usos de este grupo de sustancias exceden el marco estricto de la enfermedad mental ya que son prescritos para aliviar el sufrimiento ligado a situaciones de la vida diaria en personas sin enfermedad mental severa. Tal sería el caso del uso de psicofármacos para aliviar el insomnio ocasional o el miedo a situaciones puntuales como por ejemplo viajar en avión u otras del mismo tenor.

### **Una clasificación de los psicofármacos en base a sus acciones terapéuticas**

Se han propuesto varias clasificaciones para los psicofármacos, pero la más empleada se basa en agruparlos según sus principales usos terapéuticos. Así, se suelen identificar cuatro grupos: los antidepresivos, los ansiolíticos-hipnóticos, los antipsicóticos y los estabilizantes del estado del ánimo.

Estos grupos no son tan claros en la práctica clínica, ya que no es infrecuente el uso de antidepresivos para calmar la angustia, el de antipsicóticos para mejorar el estado del ánimo (por ejemplo la depresión), o el de algunos fármacos que pertenecen formalmente al grupo de los estabilizantes para disminuir la impulsividad. Estas indicaciones tienen un fundamento empírico que en muchos casos está muy firmemente establecido en la evidencia científica.

En este capítulo, sin embargo, vamos a usar la clasificación típica de los psicofármacos en cuatro grupos terapéuticos con fines de organización de la exposición. Lo anteriormente expresado tiene fundamentalmente como objetivo alertar al estudiante acerca de la variabilidad de usos que se da a los distintos psicofármacos para evitar la estigmatización de quienes los necesitan o la deducción inadecuada de un diagnóstico a partir de la prescripción que recibe.

## Una aproximación epistemológica al tema

El descubrimiento de estos fármacos fue esencialmente serendípico. Alrededor de 1950 por distintas observaciones casuales se identificaron moléculas que ejercían efecto antidepresivo (la imipramina o la iproniazida), antimaníaco (las sales de litio) o antipsicótico (la clorpromazina). Con esto queremos señalar que el estudio de los mecanismos de acción fue a posteriori del descubrimiento de sus acciones terapéuticas.

El estudio de los efectos biológicos que estas sustancias ejercen a nivel del cerebro abrió simultáneamente dos campos que desde entonces dialogan incesantemente: el de su mecanismo de acción y el de la fisiopatogenia de las enfermedades para las cuales resultan eficaces. Los psicofármacos se transformaron entonces en herramientas para formular hipótesis etiopatogénicas de los trastornos mentales.

Debemos señalar, sin embargo, que el razonamiento que vincula de manera directa el efecto biológico de un compuesto con las alteraciones que subyacen al padecimiento para el cual se emplea adolece de algunas debilidades. Pongamos un ejemplo: el de los antidepresivos.

Muy poco tiempo después de que se hubiera descrito la eficacia antidepresiva de la imipramina se supo que ejercía inhibición de la recaptación de monoaminas. La deducción que de esta observación se hizo fue que en la depresión había una disminución de monoaminas en la brecha sináptica, deducción que no pudo ser corroborada posteriormente.

El modelo de razonamiento descrito es heredero de la infectología, posiblemente una de las primeras ramas de la Medicina en las cuales la etiología pudo establecerse con bases científicas. Pero nada indica que la etiopatogenia de las enfermedades mentales sea tan simple, si se nos permite, como la de las enfermedades infecciosas. El sistema nervioso central funciona en red y posee formas de regulación que nos son en gran medida desconocidas. Es muy poco factible que se cumpla la hipótesis de “un neurotransmisor-una enfermedad” como se ilusionaron los primeros neurocientíficos del siglo XX (ver un desarrollo de esta idea en Wikinski, 2011).

Hechas estas aclaraciones epistemológicas, a continuación brindaremos un sucinto resumen de cuáles son los medios de los que nos valemos los neurocientíficos para explorar tanto las posibles acciones terapéuticas como los mecanismos de acción de los psicofármacos. Lo haremos respetando los cuatro grupos terapéuticos: modelos de depresión, de esquizofrenia (una forma de psicosis), de ansiedad y de trastorno bipolar.

## **Modelos experimentales para el estudio de las enfermedades psiquiátricas o de la acción de los psicofármacos**

Idealmente, hay tres condiciones que debe reunir un modelo experimental para justificar su uso y refrendar la utilidad de los resultados que de él se desprenden: validez de constructo, validez de apariencia y validez predictiva.

La **validez de constructo** se refiere a la que se logra recreando experimentalmente las condiciones que dan lugar a la enfermedad en el ser humano. Un ejemplo de esto sería la inoculación de un germen patógeno para recrear una enfermedad infecciosa, o la destrucción de los islotes de Langerhans para recrear un modelo de diabetes tipo I. Dado que, como señalamos más arriba, la etiología de las enfermedades mentales permanece aún oscura en su mayor parte, podríamos decir que no contamos con modelos que satisfagan esta condición. Hay, sin embargo, muchos modelos que recrean condiciones que en la clínica se han visto asociadas al desencadenamiento de trastornos mentales. Ejemplo de ello son los modelos que se valen de la exposición crónica al estrés para desencadenar modelos de depresión en roedores.

La **validez de apariencia** se refiere a la fidelidad con que el modelo reproduce aspectos conductuales, bioquímicos, morfológicos o neurofisiológicos de la enfermedad en el ser humano. Algunos de los modelos disponibles, especialmente los de depresión o ansiedad, mimetizan razonablemente las alteraciones halladas en el hombre. Lo discutiremos con más detalle más adelante.

La **validez predictiva** significa que el modelo responde a los tratamientos en un modo que predice los efectos de estos tratamientos en los seres humanos.

## **Reflexiones éticas en torno al uso de animales para el estudio en psicofarmacología o psicopatología**

En todo el mundo hay una creciente preocupación por atender las condiciones éticas que rodean al empleo de animales para estudios de fisiología, farmacología o fisiopatología en general. Esto se aplica, desde luego, al empleo para el estudio de enfermedades mentales, condiciones que se caracterizan por presentar sufrimiento psíquico y para el descubrimiento y la validación de nuevas estrategias terapéuticas.

La Asociación Internacional de Evaluación y Acreditación para el Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC) recomienda el uso de la Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio (8va edición, 2011) elaborada por la National Academy of Science, de los Estados Unidos de América. En ella se refrenda el principio de las 3Rs: reemplazo, refinamiento y re-

ducción, que se refieren a reemplazar el animal de experimentación por otro método siempre que esto sea posible, refinar los métodos para obtener el máximo beneficio experimental con el menor sufrimiento de los animales y reducir al mínimo el número de animales haciendo un cálculo racional del tamaño de los grupos. Resumimos a continuación los principios definidos en el mencionado documento.

- Los procedimientos que involucran animales deben ser diseñados y llevados a cabo habiendo considerado su relevancia para el avance del conocimiento sobre la salud humana o animal o para el bien de la sociedad
- Los animales seleccionados para un procedimiento deben ser de la especie y la calidad adecuada y el número debe ser el mínimo para obtener resultados válidos. Debe considerarse la posibilidad de emplear en su reemplazo modelos matemáticos, simulación por computadora o sistemas biológicos in vitro.
- Debe evitarse o minimizar la incomodidad, el estrés y el dolor. Los investigadores deben considerar que los procedimientos que causan discomfort, estrés o dolor a los seres humanos también lo hacen a los animales.
- Siempre que se pueda deberá usarse sedación, analgesia o anestesia.
- Los animales que pudieran sufrir dolor crónico o severo o estrés que no pudiera ser aliviado deben ser sacrificados sin sufrimiento al final del procedimiento o, si es posible, durante el procedimiento.
- Las condiciones de alojamiento de los animales deben ser adecuadas e idealmente dirigidas por un veterinario u otro científico entrenado y experimentado en el cuidado y manejo de animales de laboratorio. Debe proporcionarse cuidado veterinario.
- Los investigadores y el personal involucrado deben contar con calificación para la tarea.
- Pueden considerarse excepciones a estos principios, pero las mismas no se aplican a procedimientos destinados únicamente al entrenamiento de personal o a la enseñanza.

## **Modelos experimentales de depresión**

### **Modelos con validez de apariencia basados en la exposición a estrés**

Dada la relación reiteradamente informada entre la exposición al estrés y el desencadenamiento de episodios depresivos en seres humanos, un recurso empleado para generar modelos experimentales de depresión es exponer a roedores a distintas modalidades de situaciones estresantes. Todos estos modelos comparten una validez de apariencia razonable ya que los animales muestran alteraciones conductuales que mimetizan las observadas en personas que sufren de depresión.

Se aceptan las siguientes equivalencias, en las que se apoyaría la indicada validez de apariencia entre los modelos experimentales de depresión basados en la exposición a estrés y los cuadros de depresión en seres humanos:

**Tabla 1: Correlación entre cuadros de depresión y modelos experimentales.**

<b>Seres humanos</b>	<b>Roedores</b>
<b><i>Fenotipo psicológico/conductual</i></b>	
Anhedonia o dificultad para experimentar placer	Disminución del consumo de soluciones azucaradas
Desesperanza	Falta de conducta de escape ante situaciones de estrés
Alteraciones del sueño	Alteraciones de los patrones de sueño medidos por electroencefalografía
Alteraciones del apetito y del peso corporal	Disminución del consumo de alimentos y descenso de peso
<b><i>Aspectos anatómicos y bioquímicos</i></b>	
Disminución del volumen del hipocampo, medida por resonancia magnética nuclear	Disminución del volumen del hipocampo, atrofia de dendritas apicales en neuronas del giro dentado, disminución de espinas dendríticas
Alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal	Alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
<b><i>Efecto de antidepresivos</i></b>	
El tratamiento crónico pero no el agudo produce mejoría sintomática, revierten los cambios hormonales y algunas evidencias indicarían que previenen la atrofia hipocampal	El tratamiento crónico y no el agudo revierte las alteraciones conductuales, hay evidencias parciales de que corrigen las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis adrenal y previenen la atrofia de las neuronas del hipocampo

### **Breve descripción de los modelos basados en la exposición a estrés**

- **Desafío social crónico:** consiste en forzar relaciones de subordinación colocando una rata o ratón en una jaula en la que hay un macho dominante. Este procedimiento genera un fenotipo tipo depresivo como el que se indica en el Cuadro 1 que se revierte con el tratamiento crónico con antidepresivos.
- **Estrés crónico moderado e impredecible:** consiste en exponer a ratas o ratones a distintas situaciones de estrés que no comporta riesgo de vida (jaula sucia, luces encendidas durante la noche, ausencia de alimento durante 12 horas, privación de agua durante periodos breves de tiempo, colocación de la jaula en un plano inclinado, etc.). Estos estímulos estresantes se alternan de manera aleatoria, de manera de evitar la habituación. El protocolo dura en general al menos 3 semanas, al cabo de las cuales se puede observar disminución en la preferencia por soluciones apetitivas (conteniendo sacarina o sacarosa), del sueño, del ritmo circadiano en la secreción de cortisol. Estas

alteraciones se previenen si los animales reciben tratamiento con antidepresivos durante la exposición al estrés. Algunos autores demostraron incluso reversión de las alteraciones ya instaladas por el tratamiento crónico con antidepresivos.

- **Modelo de desesperanza aprendida:** consiste en exponer a ratas adultas a una situación de estrés que no puede ni controlar ni de la que se puede escapar (usualmente es un shock eléctrico leve a través de una grilla en la que está parada). Exposiciones subsiguientes inducen fallas de escape que se pueden contabilizar en latencia para huir de un estímulo semejante o ausencia de conducta de huida. El tratamiento crónico, pero no el agudo, con antidepresivos restablece la conducta de escape.

### **Modelos con validez predictiva**

Un modelo muy útil para predecir la eficacia de compuestos potencialmente antidepresivos es el de **natación forzada**. Este modelo consiste en colocar al animal en un cilindro de por lo menos 30 cm de profundidad, lleno con agua a temperatura a 30°C y cuantificar el porcentaje de tiempo que ejecuta movimientos de escape (nadar o intentar trepar por las paredes). El porcentaje de tiempo que permanece inmóvil, conducta que se considera que mimetiza la de desesperanza descrita en el apartado anterior disminuye si el animal recibió una única dosis de un antidepresivo entre 30 minutos y 24 horas antes.

Se dará cuenta el lector que este modelo carece de validez de apariencia, ya que en seres humanos el tratamiento agudo con antidepresivos carece de eficacia terapéutica. Sin embargo, es muy útil como modelo de tamizaje de drogas con potencialidad antidepresiva, ya que otros psicofármacos de acción central carecen de actividad en la prueba.

### **Modelos experimentales de esquizofrenia**

La esquizofrenia es una enfermedad generalmente muy discapacitante que se caracteriza por presentar tres grupos de síntomas: los positivos (alucinaciones y delirios), los negativos (aplanamiento emocional, falta de motivación, aislamiento social) y los cognitivos (alteraciones en la cognición social y en la memoria de trabajo). Aunque hay evidencia de cierta carga genética asociada a la presencia de la esquizofrenia, no se ha podido establecer cuál es el patrón de asociación entre factores genéticos y ambientales que predispone al desencadenamiento de la enfermedad.

En condiciones de laboratorio las personas con esquizofrenia presentan también fallas en la inhibición prepulso. En sujetos control la exposición a un estímulo sensorial leve generalmente inhibe la respuesta a un estímulo más intenso, siempre que el periodo entre uno y otro sea del orden de los milisegundos. Esta inhibición de la respuesta al segundo estímulo no se observa en personas con esquizofrenia y se considera un indicador de alteraciones en las compuertas sensoriales a nivel de las vías cortico-estriado-talámicas.

El tratamiento con antipsicóticos en general resulta eficaz para disminuir los síntomas positivos y las fallas en la inhibición prepulso pero los síntomas negativos y los cognitivos no hallaron aún alivio a través de la farmacoterapia. Como la discapacidad en las personas que sufren esquizofrenia guarda estrecha relación con la intensidad de los síntomas negativos y cognitivos, la investigación en este terreno reviste enorme interés.

### **Modelos obtenidos por manipulación genética**

Estudios en familias en las que varios miembros están afectados por la enfermedad permitió identificar algunas mutaciones con alta penetración que fueron luego trasladadas a ratones transgénicos, en la esperanza de contar con modelos con validez de constructo. Entre los genes cuya mutación se reprodujo están *Disc1* (*Disrupted in schizophrenia 1*), microdeleciones puntuales en el cromosoma 22q11.2, cambios de una valina por una metionina en el gen que codifica para la enzima catecol-O-metiltransferasa, cambios dirigidos en la subunidad NR1 del receptor NMDA presente en neuronas GABAérgicas corticales e hipocampales, entre otras. Este último desarrollo resulta particularmente interesante, dada no solo su potencial validez de constructo, basada en el efecto psicótico mimético que ejercen los antagonistas NMDA en seres humanos (tema al que nos referiremos enseguida) sino también de apariencia. Los ratones desarrollados bajo esta premisa reúnen características conductuales que evocan los síntomas negativos y cognitivos de las personas con esquizofrenia así como alteración en la inhibición prepulso. El efecto de drogas antipsicóticas sobre estos ratones le confiere al modelo también validez predictiva (Belforte y col., 2010; Gilmour y col., 2012; Nakazawa y col., 2013).

### **Modelos de esquizofrenia basados en la administración de drogas**

- **Modelo basado en la administración de anfetamina:** Sobre la base de que los antipsicóticos clásicos bloquean los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), se desarrollaron modelos en los que la hiperactividad de estos receptores era inducida farmacológicamente. De los diversos ensayos realizados el que actualmente persiste es el que consiste en la administración de anfetamina, un compuesto que facilita la liberación la acción postsináptica de dopamina en los circuitos mesolímbico y mesocortical. Los animales presentan un aumento de la locomoción y fallas en la inhibición prepulso que se corrigen con la administración de drogas antipsicóticas, por lo que se acepta que el modelo tiene validez predictiva adecuada (Cantrup y col. 2012; Hagan & Jones, 2005)
- **Modelo basado en la administración de antagonistas NMDA:** La administración de antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA, algunos de los cuales son drogas de abuso como la ketamina o la dizocilpina (también llamada “polvo de ángel”), producen en seres humanos un cuadro clínico que resulta indistinguible de un episodio agudo de esquizofrenia. Por ese motivo, se propuso un modelo consistente en la administración de bloqueantes NMDA. Al igual que lo referido con respecto a la anfetamina, este procedimiento produce un aumento de la actividad lo-

comotora y fallas en la inhibición prepulso que revierten con antipsicóticos. Adicionalmente, en nuestro laboratorio demostramos fallas en la memoria de trabajo empleando como variable de estudio el desempeño en un laberinto en T (Beraki y col. 2009; Kos y col. 2011).

## Modelos experimentales de ansiedad

La angustia es una emoción humana normal. Es la respuesta no solo habitual sino deseable ante situaciones de peligro, ya que promueve conductas autoprotectoras y de cuidado. Sin embargo, en algunas situaciones, esta señal de alerta resulta desproporcionada en su intensidad o inadecuada en su aparición y en consecuencia, disfuncional para el desempeño personal y el bienestar subjetivo. Esas son las circunstancias que justifican un tratamiento, ya sea este farmacológico, psicológico o una combinación de ambos.

El uso de fármacos para el alivio de la angustia en sus formas patológicas o disfuncionales, es frecuente. El desarrollo de modelos experimentales de ansiedad (no podemos en este caso hablar de angustia porque la angustia, en tanto síntoma subjetivo, es imposible de conocer en especies no humanas) permite por un lado conocer con mayor profundidad las bases neurobiológicas de los trastornos que la presentan, y por el otro identificar la potencialidad ansiolítica de nuevos compuestos.

Hay esencialmente dos tipos de modelos de ansiedad, los que tienen fundamento etológico (no requieren condicionamiento) y los que requieren manipulaciones específicas para generar la respuesta de miedo o de ansiedad.

### Modelos de ansiedad con fundamento etológico

Estos modelos se basan en respuestas intuitivas a desafíos ambientales y por lo tanto, se acepta que reflejan con bastante validez de apariencia e incluso de constructo lo que nos sucede a los seres humanos. Su racionalidad consiste en emplear una tensión natural que existiría en los roedores entre curiosidad por un espacio novedoso y temor a las consecuencias que puede tener exponerse a él (ver Revisión de Campos y col., 2013).

- **Laberinto elevado en cruz:** el aparato en que esta prueba se realiza consiste en dos corredores colocados en cruz, dos de cuyos brazos tienen paredes y los otros dos no. El balance entre curiosidad y temor se da por la tendencia exploratoria natural de los roedores y, al mismo tiempo, su temor a transitar por espacios sin reparo físico (paredes por ejemplo). La conducta natural muestra una preferencia por los brazos cerrados o con paredes mientras que el tratamiento con drogas ansiolíticas hace que dicha preferencia disminuya.
- **Caja de transición luz-oscuridad:** Al igual que en la prueba descrita en el párrafo anterior, el conflicto que propone esta prueba es por un lado la preferencia de los roedores por un espacio oscuro y por el otro la tendencia natural a la exploración. El



aparato en que se lleva a cabo es una caja dividida en dos compartimentos, uno iluminado y el otro oscuro, separados por una abertura de libre tránsito. Intuitivamente, los animales colocados en un espacio iluminado tienden a explorar el oscuro y a pasar más tiempo en este último. El tratamiento con ansiolíticos hace que esta diferencia se reduzca y aumenten los pasajes a través de la puerta que separa ambos espacios.

- **Plancha con agujeros (*hole board test*):** Al igual que en los anteriores, esta prueba explora la resolución del conflicto entre exploración de los agujeros de una plancha que oficia de piso para los animales y la percepción de miedo que estos espacios huecos generan. El aparato es una plancha con agujeros que permiten que el roedor coloque su cabeza, colocado a distancia del piso. La tendencia innata de explorar lo que hay bajo los agujeros de la plancha, ejecutada metiendo la cabeza por los agujeros, se contrapone con el riesgo potencialmente percibido por la altura y lo que pueda haber bajo la plancha. El efecto de ansiolíticos aumenta la exploración de los roedores, cuantificada como número de veces que el animal ingresa su cabeza por los agujeros.
  - **Prueba de interacción social:** Esta prueba consiste en evaluar las interacciones sociales entre dos ratones o dos ratas colocados en un espacio común. Ambos animales son evaluados y se cuantifica tanto el número de intercambios como las características de los mismos. El tratamiento con ansiolíticos a uno de ellos facilita la interacción de este con el compañero.

### **Pruebas basadas en el miedo condicionado**

A diferencia de las pruebas descritas en el apartado anterior, las que ahora describiremos requieren manipulación previa por parte del experimentador. Esta manipulación tiene por finalidad inducir en el animal una experiencia que asocie una conducta instintiva con un peligro: beber agua con recibir un estímulo aversivo, por ejemplo. Por ese motivo, en términos generales, estas pruebas se llaman “de conflicto” o de “miedo condicionado”. En todas ellas los ansiolíticos disminuyen la respuesta de miedo, facilitando por lo tanto la conducta que se asoció al riesgo (ver Revisión de Campos y col., 2013).

- **Prueba de Vogel o test del conflicto:** En esta prueba animales privados de alimento por 24 horas son entrenados para recibir una solución endulzada cuando presionan una palanca. En una sesión posterior se introduce un estímulo que anuncia que al presionar la palanca para recibir la recompensa recibirá también un shock eléctrico (leve en intensidad). Los ansiolíticos clásicos facilitan la conducta de búsqueda de recompensa a pesar de que el animal está advertido por el estímulo lumínico que simultáneamente recibirá el shock eléctrico.
- **Prueba de miedo condicionado:** Este procedimiento se inscribe en los derivados de las observaciones de Pavlov. Consiste en asociar un estímulo neutro (puede ser un sonido, una luz, un puff de aire) a un estímulo aversivo como por

ejemplo un leve shock eléctrico. En lo sucesivo, la exposición al estímulo neutro (estímulo no condicionado) induce una respuesta de miedo (respuesta condicionada). El modelo reproduce en cierta medida el miedo o la angustia consecutiva a la exposición a situaciones traumáticas que se observa en el trastorno de estrés postraumático. Si el tratamiento con ansiolíticos se administra entre el estímulo neutro y el condicionante, la memoria traumática no se instala. Pero una vez instalada el tratamiento no solo con ansiolíticos benzodiazepínicos sino también con antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, abordajes todos ellos útiles en la clínica del estrés postraumático, disminuyen la respuesta de miedo condicionado. Vemos entonces que este modelo es consistente y posee validez de constructo, de apariencia y predictivo para el trastorno de estrés postraumático. Debemos advertir, sin embargo, que en la bibliografía hay un debate acerca de si el tratamiento con antidepresivos debe o no ser crónico, lo que en caso de no ser un requisito debilitaría su validez predictiva.

## **Modelos experimentales de trastorno bipolar**

El trastorno bipolar, anteriormente llamado enfermedad o psicosis maníaco-depresiva, es una patología del estado del ánimo. El cuadro clínico consiste en una inestabilidad afectiva con oscilaciones del humor entre el polo depresivo y el polo maníaco, con o sin periodos libres de síntomas entre uno y otro. Admite múltiples presentaciones clínicas, con predominio tanto de uno u otro polo, alternancias de distintos estados de ánimo en poco tiempo o con periodos interepisódicos prolongados y funcionamiento sociolaboral adecuado mientras estos duren.

El tratamiento farmacológico atenúa tanto la intensidad como la frecuencia de los episodios afectivos y hoy en día, sobre la base de muy abundante evidencia científica, es el principal abordaje terapéutico. Los fármacos indicados pertenecen al grupo de los estabilizadores del ánimo e incluyen el ácido valproico, la carbamezepina, la lamotrigina y las sales de litio. El perfil de acción de cada uno de estos compuestos es distinto y por lo tanto, los modelos experimentales pueden tener validez predictiva para uno u otro, pero no necesariamente para todo el grupo de estabilizantes. Esta situación constituye una dificultad experimental considerable a la hora de buscar y validar modelos experimentales de la enfermedad.

El modelo más empleado en roedores consiste en la administración de psicoestimulantes, los que inducen un cuadro de agitación e hiperlocomoción que remeda un episodio maníaco. Este modelo tiene validez predictiva para los principales compuestos antimaníacos, el litio o ácido valproico.

Al ser una enfermedad que se manifiesta con más frecuencia en familiares en primer grado de personas que la padecen que en la población general, se acepta la existencia de

componentes genéticos o epigenéticos en su etiopatogenia. Sin embargo ninguno de los hallazgos publicados hasta el momento dio lugar a un modelo consistente a partir de manipulaciones en este nivel.

## **Farmacodinamia aplicada a la psicofarmacología**

El estudio de los mecanismos de acción de los psicofármacos se ha basado fundamentalmente en la aplicación de los métodos que fueron desarrollando las neurociencias a animales tratados con los compuestos. Así, a medida que la ciencia evoluciona y cuenta con nuevos recursos y conocimientos se investiga si los psicofármacos modifican o no los nuevos parámetros descriptos. Para poner un ejemplo, cuando el auge de las neurociencias estaba centrado en los neurotransmisores y la regulación de su liberación y recaptación, se aplicaron estos hallazgos a los antidepresivos y se demostró que los mismos modificaban la recaptación de monoaminas. Pero más adelante, al descubrirse las neurotrofinas, la neurogénesis adulta o los cambios epigenéticos en respuesta a distintos estímulos, pudo saberse que también estos fenómenos acompañaban el tratamiento con los antidepresivos. Vemos entonces que el estudio de los mecanismos por los cuales los psicofármacos ejercen su acción está aún en plena evolución. Los apartados que siguen resumen el estado del conocimiento a la fecha.

### **Mecanismos de acción de los antidepresivos**

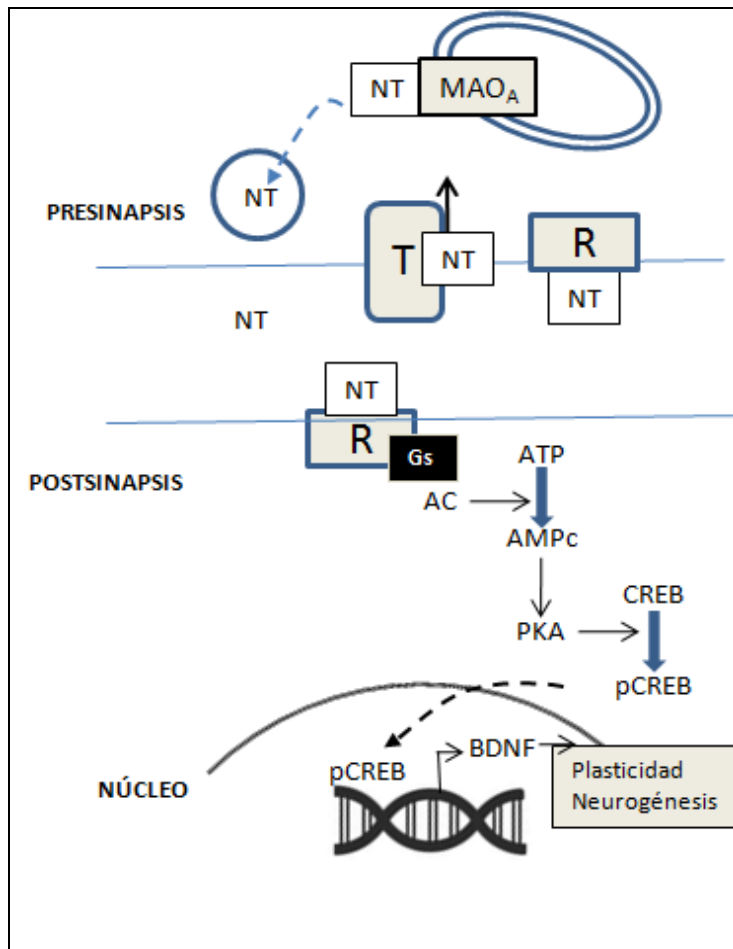
A la fecha hay más de 20 antidepresivos en uso clínico. Si bien puede haber diferencias en su mecanismo inicial de acción, todos comparten mecanismos intracelulares, que se creen son los que explican sus propiedades terapéuticas.

La hipótesis más difundida y aceptada es que el mecanismo inicial de acción de todos los antidepresivos consiste en modificar la actividad monoaminérgica en los receptores postsinápticos de neuronas ubicadas en zonas del cerebro que participan en el control emocional como el núcleo accumbens, el hipocampo, la amígdala, y la corteza media prefrontal.

A partir de este mecanismo inicial de acción se desencadenan acciones a más largo plazo, las que en verdad serían responsables del efecto terapéutico. Esto se sustenta en el hecho de que todos los antidepresivos disponibles tienen una latencia de 2 a 3 semanas para el inicio de su acción.

Entre las acciones mediatas, que dependerían a su vez de las iniciales a nivel de las monoaminas, se encuentran la activación de segundos mensajeros en la vía del AMPc, lo que llevaría al aumento de la actividad de la proteinkinasa A (PKA), la que fosforila la proteína CREB, la que traslocada al núcleo induce la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor* o BDNF). Esta neurotrofina tiene diversas acciones sobre la plasticidad sináptica: facilita la neurogénesis en áreas del cerebro en las que persis-

ten células indiferenciadas con capacidad de transformarse en neuronas maduras, estimula la sinaptogénesis y la formación de espinas dendríticas (ver Revisión de Duman, 2009). La **Figura 1** ilustra esta cascada de eventos.



**Figura 1:** Los fármacos antidepresivos actúan sobre receptores a monoaminas, tanto pre como postsinápticos. El resultado inmediato es una modificación en el balance de actividad a nivel de receptores, fenómeno que en el mediano plazo modifica la actividad a nivel de segundos mensajeros y vías de señalización acopladas.

**Referencias:** AC = adenilato ciclasa; AMPc= Adenosin Monofosfato cíclico; ATP = Adenosin Trifosfato; BDNF= factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain derived Neurotrophic Factor*). CREB = elemento de respuesta a AMPc (*cAMP element response binding*); MAO = monoaminooxidasa; NT= neurotransmisor; pCREB = fosfo CREB ; R = receptor; T = transportador

Las diferencias entre los distintos antidepresivos en uso clínico radica en la acción inicial sobre receptores monoaminérgicos, ya que los hay que solo inhiben la recaptación de una monoamina, los que también actúan sobre receptores pre o postsinápticos, los que actúan sobre varios sistemas de neurotransmisión monoaminérgica y los que además de estas acciones, actúan sobre otros sistemas como el colinérgico o el histaminérgico.

La **Tabla 2** resume las acciones de los antidepresivos sobre la neurotransmisión monoaminérgica.

**Tabla 2: Acciones de los antidepresivos sobre la neurotransmisión monoaminérgica**

Antidepresivo	Acción monoaminérgica inicial	Otras acciones sobre neurotransmisores
Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram Fluvoxamina	Inhibición de la recaptación de serotonina	---
Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnacipram	Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina	---
Mirtazapina	Antagonista de los receptores 5HT <sub>2A</sub> , 5HT <sub>3</sub> y $\alpha$ 2	Antagonista H <sub>1</sub>
Mianserina	Antagonista de los receptores $\alpha$ 2, $\alpha$ 1, 5HT <sub>2A</sub> y 5HT <sub>3</sub>	Antagonista H <sub>1</sub>
Trazodona	Antagonista 5HT <sub>2A</sub>	Antagonista H <sub>1</sub>
Amitriptilina Imipramina Desimipramina Nortriptilina	Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Bloqueo de los receptores histaminérgicos H <sub>1</sub> y de los receptores muscarínicos
Bupropion	Inhibición de la recaptación de dopamina y noradrenalina	---
Tranilcipromina	Inhibición de la MAO	---
Reboxetina	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina	---
Vortioxetina	Inhibición de la recaptación de serotonina, antagonista del receptor 5HT <sub>3</sub> , antagonista del receptor 5HT <sub>7</sub> , agonista parcial del receptor 5HT <sub>1B</sub> y agonista del receptor 5HT <sub>1A</sub> .	---

**Referencias:** 5HT = serotonina, MAO = monoaminoxidasa,  $\alpha$  = receptor  $\alpha$  adrenérgico, H= receptor a histamina

## Mecanismos de acción de los antipsicóticos

La indicación principal, aunque no la única, de los antipsicóticos es el tratamiento de la esquizofrenia. Esta enfermedad se presenta con una variedad de síntomas, de intensidad diversa de paciente a paciente, que incluyen los así llamados síntomas positivos (delirios y alucinaciones), negativos (apatía, aislamiento social, falta de espontaneidad, aplanamiento emocional), cognitivos (alteraciones en la cognición social, en la memoria de trabajo y en la capacidad de razonamiento), afectivos dentro del espectro depresivo/ansioso y de la conducta (agresión u hostilidad). La capacidad de los antipsicóticos de los que disponemos actualmente para producir mejoras en estas dimensiones sintomáticas es variable, aunque hay consenso acerca de la muy escasa eficacia para incidir positivamente en los síntomas negativos y cognitivos. Los síntomas positivos, los afectivos y la hostilidad pueden responder favorablemente al tratamiento con estos fármacos.

Los antipsicóticos se clasifican por su potencialidad para producir síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia en **típicos** y **atípicos**, siendo estos últimos los que con menor probabilidad inducen estos efectos adversos. A poco de la identificación de las primeras moléculas con eficacia antipsicótica, y en pleno auge del método de unión ligando/receptor para estudiar la farmacodinamia de distintas drogas (Wikinski, 2008), se pudo constatar que había una estrecha correlación entre la potencia para bloquear los receptores dopaminérgicos  $D_2$  y la potencialidad de los antipsicóticos para producir síntomas extrapiramidales, lo que por otro lado resulta muy coherente con la hipótesis dopaminérgica de la etiología de la enfermedad de Parkinson, una de las hipótesis etiológicas más exitosas de la neurología contemporánea. Igualmente, parecía que había una correlación positiva entre potencia antipsicótica y la potencia para bloquear los receptores  $D_2$ , lo que dio lugar a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, la que con cambios sigue aún vigente (Howes & Kapur, 2009). Si bien la evolución de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia excede los objetivos de este capítulo destinado fundamentalmente a los mecanismos de acción de los psicofármacos, solo para alertar a sus lectores debemos señalar que las nuevas hipótesis matizan esta perspectiva con el análisis de los papeles que tienen la hipodopaminergia cortical, la modificación de la neurotransmisión glutamatérgica, mecanismos asociados a la neuroinflamación y a la presencia de citoquinas proinflamatorias. en el desencadenamiento de esta enfermedad (Poels y col., 2014; Watkins & Andrews, 2015).

## Diferencias en el mecanismo de acción de los antipsicóticos típicos y atípicos

En los años `80 desde la perspectiva farmacodinámica, la única excepción a la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia parecía ser la clozapina, un antipsicótico eficaz aún en pacientes que no respondieron al tratamiento con antipsicóticos típicos, y que no cumplía la premisa de “a mayor potencia de bloqueo  $D_2$  mayor efecto antipsicótico”. Justamente el perfil farmacodinámico de la clozapina orientó hacia un nuevo camino en el estudio de los antipsicóticos, en el que se dio importancia al bloqueo de los receptores  $5HT_{2A}$  o a la relación bloqueo  $D_2$ /bloqueo  $5HT_{2A}$ .

Más tarde, se agregaron nuevas perspectivas que buscan explicar la acción antipsicótica de los fármacos atípicos. Hoy las tres teorías prevalentes pueden sintetizarse de la siguiente manera (para más detalles puede consultarse la revisión de Mauri y colaboradores (2014):

- **Teoría dopaminérgica “fast-off  $D_2$ ”:** Esta teoría propone que los antipsicóticos típicos se unen al receptor  $D_2$  con una constante de disociación menor que la de los atípicos. De esta forma, la competencia de la dopamina endógena por su unión al receptor del tipo 2 sería más eficaz en los atípicos que en los típicos, explicándose así el mejor

---

<sup>1</sup> Nota de la autora: “fast-off” podría ser traducido como “apagado rápido” pero se elige su expresión en inglés por lo muy frecuentemente empleada en la literatura.

perfil de aquellos en las vías dopaminérgica nigroestriatal y tuberoinfundibular, niveles en los que el bloqueo  $D_2$  ocasiona los síntomas extrapiramidales y la hiperprolactinemia respectivamente.

- **Antagonismo  $5HT_{2A}/D_2$ :** esta teoría se basa en el análisis comparativo de la potencia de bloqueo de los receptores a serotonina  $5HT_{2A}$ , dopaminérgicos  $D_2$  entre los antipsicóticos típicos y los atípicos. Propone que los atípicos tienen mayor potencia de bloqueo  $5HT_{2A}$  que dopaminérgico y que el bloqueo dopaminérgico que ejerce este grupo de fármacos es menor al que ejercen los fármacos típicos. A nivel del sistema nigroestriado, el bloqueo  $5HT_{2A}$  facilitaría la liberación de dopamina que de esta forma competiría con el antagonismo  $D_2$ , reduciendo entonces los efectos adversos extrapiramidales.
- **Inducción de neuroplasticidad:** Esta última teoría, consistente con hallazgos experimentales en animales de experimentación, señala la superioridad de los antipsicóticos atípicos para inducir fenómenos de neuroplasticidad en áreas críticas del sistema nervioso central. Debemos sin embargo señalar que si bien los efectos sobre factores tróficos cerebrales como BDNF o NGF han sido estudiados y demostrados para los antipsicóticos atípicos no es tan claro que los antipsicóticos típicos no los induzcan, ni tampoco es evidente la relación entre estos efectos a nivel celular y el efecto terapéutico que ejercen.

La **Tabla 3** resume las acciones de los antipsicóticos actualmente en uso clínico sobre distintos sistemas de neurotransmisión. Para hacer inteligible los perfiles clínicos de los distintos fármacos se agrega en cada caso una enumeración de sus efectos tanto terapéuticos como adversos. Recomendamos a los lectores que presten atención a dos aspectos de la acción clínica, independientes del efecto antipsicótico propiamente dicho: el efecto sedativo y la facilidad para promover el aumento de peso. El primero puede ser de utilidad cuando el cuadro psicótico se acompaña de insomnio y agitación mientras que el segundo es un efecto adverso que deberá vigilarse porque incrementa significativamente el riesgo cardiovascular de las personas con esquizofrenia, las que de por sí tienen una expectativa de vida menor a la de la población general. Por último, permítasenos señalar que los fármacos en los que el balance de bloqueo  $D_2/5HT_{2A}$  es mayor pueden producir un síndrome, llamado “neuroléptico” por Delay y Deniker en los albores de la era psicofarmacológica (Delay & Deniker, 1952), compuesto de enlentecimiento psicomotor, indiferencia afectiva y tranquilidad emocional. Este síndrome puede acentuar el aislamiento social y la discapacidad de las personas con esquizofrenia.

**Tabla 3:** Acciones de los antipsicóticos típicos y atípicos sobre los sistemas de neurotransmisión y su asociación con efectos terapéuticos y adversos. Elaborada con datos extraídos de Mauri y cols. (2014), Miyamoto y cols. (2005), Jufe (2006) y Meyer (2011).

Clasificación	Droga o grupo de drogas	Acción sobre sistemas de neurotransmisión	Perfil de efectos clínicos
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS	Haloperidol	Bloqueo D <sub>2</sub> ++++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> +/- Bloqueo M +/- Bloqueo α <sub>1</sub> ++ Bloqueo H <sub>1</sub> +/-	Efecto antipsicótico ++++ Efectos extrapiramidales ++++ Efectos atropínicos + Hipotensión ortostática + Sedación +/- Aumento de peso +/-
	Trifluoperazina	Bloqueo D <sub>2</sub> +++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> +/- Bloqueo M +/- Bloqueo α <sub>1</sub> + Bloqueo H <sub>1</sub> +/-	Efecto antipsicótico +++ Efectos extrapiramidales +++ Efectos atropínicos + Hipotensión ortostática + Sedación +/- Aumento de peso +/-
	Tioridazina	Bloqueo D <sub>2</sub> ++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> + Bloqueo M +++ Bloqueo α <sub>1</sub> ++ Bloqueo H <sub>1</sub> ++	Efecto antipsicótico ++ Efectos extrapiramidales + Efectos atropínicos +++ Hipotensión ortostática ++ Sedación +++ Aumento de peso ++
	Clorpromazina Levomepromazina	Bloqueo D <sub>2</sub> ++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> ++ Bloqueo M ++ Bloqueo α <sub>1</sub> + Bloqueo H <sub>1</sub> +++	Efecto antipsicótico + Efectos extrapiramidales + Efectos atropínicos ++ Sedación ++++ Aumento de peso ++
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS	Risperidona y Paliperidona Ziprasidona	Bloqueo D <sub>2</sub> +++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> ++ Bloqueo H <sub>1</sub> + Bloqueo M +	Efecto antipsicótico +++ Efectos extrapiramidales ++ Sedación +/- Efectos atropínicos +/- Aumento de peso +/-
	Quetiapina	Bloqueo D <sub>2</sub> + Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> +++ Bloqueo H <sub>1</sub> ++ Bloqueo M +	Efecto antipsicótico ++ Efectos extrapiramidales + Sedación +++ Aumento de peso ++ Efectos atropínicos +/-
	Olanzapina	Bloqueo D <sub>2</sub> ++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> ++ Bloqueo H <sub>1</sub> +++ Bloqueo M +	Efecto antipsicótico ++ Efectos extrapiramidales + Sedación +++ Aumento de peso +++ Efectos atropínicos +/-
	Aripiprazol	Bloqueo D <sub>2</sub> ++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> ++ Bloqueo H <sub>1</sub> + Bloqueo M +	Efecto antipsicótico ++ Efectos extrapiramidales + Sedación + Aumento de peso + Efectos atropínicos +/-
	Clozapina	Bloqueo D <sub>2</sub> + Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> +++ Bloqueo H <sub>1</sub> +++ Bloqueo M +++	Efecto antipsicótico ++++ Efectos extrapiramidales + Sedación +++ Aumento de peso +++ Efectos atropínicos +++
	Lurasidona	Bloqueo D <sub>2</sub> + Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> +++ Bloqueo H <sub>1</sub> +/- Bloqueo M +/-	Efecto antipsicótico ++ Efectos extrapiramidales + Sedación +/- Aumento de peso +/- Efectos atropínicos +/-
	Asenapina	Bloqueo D <sub>2</sub> +++ Bloqueo 5HT <sub>2A</sub> +++ Bloqueo H <sub>1</sub> + Bloqueo M +/-	Efecto antipsicótico ++ Efectos extrapiramidales + Sedación +/- Aumento de peso +/- Efectos atropínicos +/-



## Mecanismos de acción de los estabilizantes del estado del ánimo

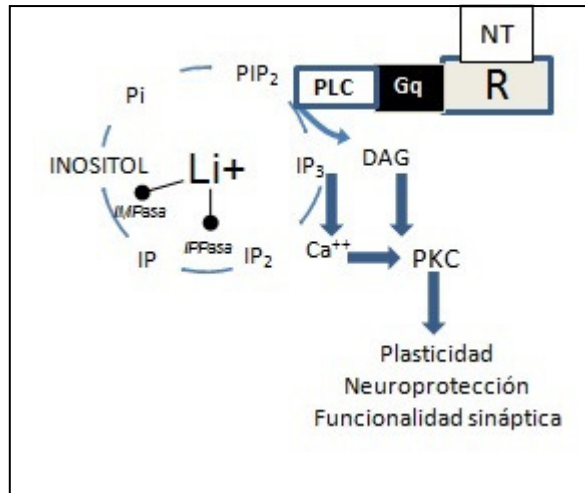
Los estabilizantes del estado del ánimo constituyen un grupo heterogéneo de drogas que tienen en común, desde un punto de vista clínico, su eficacia para prevenir las descompensaciones del estado de ánimo de las personas con trastorno bipolar, atenuar la sintomatología cuando estas descompensaciones se presentan y disminuir la duración de las mismas. Las cuatro drogas de eficacia probada, aunque con distinto perfil de acción son las sales de litio, la carbamazepina, el ácido valproico y la lamotrigina.

Al proponer mecanismos de acción para este grupo de drogas se tropieza con una dificultad, si se quiere epistemológica, que consiste en que no es lo mismo describir acciones a nivel del sistema nervioso o sus células que adjudicar a estas acciones el efecto estabilizante o de corrección de las alteraciones del estado de ánimo. Por ejemplo, si bien hace tiempo que se conoce el efecto del litio sobre el metabolismo de los fosfoinosítidos, no está para nada claro que se pueda adjudicar a este efecto su potencia estabilizante.

Una estrategia que puede colaborar a develar esta incógnita sería buscar las acciones que comparten los fármacos que forman parte del grupo.

En los párrafos que siguen describiremos los mecanismos de acción a los que distintos autores adjudican la acción estabilizante de las cuatro drogas arriba indicadas. Como señalan varios autores, no hay a la fecha información que permita adjudicar a una o varias de estas acciones el efecto estabilizante, por lo que la búsqueda aún continúa. No resulta indiferente para esta difícil tarea la ausencia de modelos experimentales de trastorno bipolar que tengan aceptable validez de constructo, de apariencia y predictiva, cuestión mencionada en la primera parte de este capítulo.

- **Acción sobre el metabolismo de los fosfoinosítidos:** Uno de los mecanismos propuestos para explicar la acción del litio en particular es su interacción con el sitio de afinidad del magnesio en la enzima Inositol Monofosfatasa (IMPasa), y por inhibición de la enzima Inositol Polifosfatasa (IPP) las que participan en el ciclo de los fosfoinosítidos desencadenado por activación de receptores acoplados a proteína Gq. La consecuencia de esta inhibición es el aumento de los niveles de IP3 y consecutivamente a ello la activación de PKC. Los aumentos en la actividad de PKC tiene como consecuencia la plasticidad sináptica, y efectos neuroprotectores. Este mecanismo de acción no fue postulado para los demás estabilizadores del estado de ánimo, siendo al parecer, propio únicamente del litio (Harwood & Agam, 2003).



**Figura 2:** El litio compite con el magnesio por el sitio activo de dos enzimas críticas e el metabolismo de los fosfoinosítidos, la inositol polifosfatasa y la inositol monofosfatasa. El resultado es el aumento de los niveles de IP<sub>3</sub>, el que promueve, en términos mediatos, el aumento de la actividad de PKC. Esta enzima activa cascadas de señalización intranucleares y citoplasmáticas que promueven la plasticidad, la neuroprotección y la funcionalidad sináptica.

**Referencias:** Gq = proteína Gq, IP<sub>3</sub> = inositol trifosfato; ; IMPasa = inositol monofosfatasa; IP<sub>2</sub> = inositol difosfato; IP = inositol monofosfato ; PIP<sub>2</sub> = fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; PLC = fosfolipasa C; R = receptor; T = transportador, IPPasa = inositol polifosfatasa

- **Inhibición de la glucógeno sintetasa quinasa 3β (GSK3β):** El litio y el ácido valproico comparten otro mecanismo de acción: la inhibición de la GSK3β (ver Revisión de Jope & Roh, 2006). La inhibición de esta enzima impacta en al menos 40 blancos celulares, pero para el caso que nos ocupa se juzgan relevantes sus acciones de promoción de la plasticidad neuronal a través de su interacción con la proteína asociada a microtúbulos MAP, su promoción de la neurogénesis (Morales-García et al., 2012), y la facilitación de la expresión de genes asociados al trofismo neuronal principalmente a través de la inhibición de la degradación de β-catenina, una proteína que estimula la transcripción génica a nivel del núcleo (ver Revisión de Ferrero, Cereseto, & Sifonios, 2006).
- **Modificación del metabolismo del ácido araquidónico:** La disminución en el turnover de ácido araquidónico, en la actividad de la enzima fosfolipasa A2 y en la síntesis de la prostaglandina E2 en el cerebro es una cascada de eventos comunes como consecuencia del tratamiento crónico con todos los fármacos con acción estabilizante: carbamazepina, litio, ácido valproico y lamotrigina. Esta observación dio lugar a la hipótesis de que este mecanismo media la acción estabilizante, lo que se ve reforzado por la relación entre estas acciones presentes en todos los estabilizantes del estado de ánimo y ausente en otros psicofármacos como el topiramato que

carece asimismo de efecto estabilizante o los antidepresivos que incrementan el turnover de ácido araquidónico y promueven la inestabilidad anímica en personas con trastorno bipolar (Rapoport, Basselin, Kim, & Rao, 2016).

## **Mecanismos de acción de los ansiolíticos e hipnóticos benzodiazepínicos**

El mecanismo de acción de este grupo de drogas es conocido desde hace varias décadas. Consiste en potenciar la acción agonista del GABA en los receptores GABA<sub>A</sub>. A través de esta acción aumenta el efecto inhibitorio del GABA en todas las regiones cerebrales en las que este neurotransmisor regula el nivel de excitación neuronal. La amplísima e inespecífica distribución de estos receptores formula un dilema con repercusiones para la comprensión de la farmacodinamia de las drogas ansiolíticas: ¿el efecto ansiolítico se deriva de un efecto depresor inespecífico o, por el contrario, es mérito de la acción en áreas discretas del sistema nervioso central?

Resultados relativamente recientes nos inclinan por la segunda alternativa. El GABA<sub>A</sub> es un receptor ionotrópico, permeable al anión Cl<sup>-</sup>. Su conformación es pentamérica y las subunidades que lo constituyen son variadas. Para la comprensión de los siguientes párrafos importa señalar que se han descrito 6 subtipos de subunidad  $\alpha$ , de los cuales son relevantes para interpretar las acciones de las benzodiazepinas las  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ .

Cuando mediante procedimientos genéticos se disminuye la presencia de receptores GABA<sub>A</sub> conformados por subunidades  $\alpha 1$  en la amígdala, las benzodiazepinas conservan sus propiedades ansiolíticas pero no las anticonvulsivantes, sedativas y de disminución de la actividad locomotora (Heldt & Ressler, 2010). A partir de estos avances, se obtienen dos conclusiones que apuntan a distintos niveles de acción. A nivel molecular, la conformación de los receptores GABA<sub>A</sub> en términos de la subunidad  $\alpha$  presente condiciona la acción ansiolítica de las benzodiazepinas. A nivel del órgano blanco, el cerebro, un área crítica para esta acción es la amígdala, que forma parte del circuito de respuesta al estrés y la ansiedad.

Estos avances están siendo puestos en valor a través del desarrollo, por el momento en fase experimental, de nuevos compuestos con mayor especificidad de acción, y que por lo tanto discriminen acciones hipnóticas, sedantes, anticonvulsivantes o ansiolíticas (Chen, De Haas, De Kam, & Van Gerven, 2012).

Esta estrategia que apunta a obtener mayor información acerca de elementos que permitan discriminar distintas acciones terapéuticas de las benzodiazepinas también se puede aplicar a la de sus efectos adversos. Por ejemplo la regulación coordinada entre neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA<sub>A</sub> y excitatoria mediada por glutamato puede contribuir a comprender acciones amnesiógenas o relativas a la adquisición de tolerancia con el tratamiento crónico de benzodiazepinas, así como el estudio de los cambios conformacionales del receptor GABA<sub>A</sub> en respuesta al tratamiento prolongado puede aportar para comprender el desarrollo de tolerancia a distintas acciones de estos fármacos (Bonavita y col., 2003; Ferreri y col., 2015; Gutiérrez y col. 2014).

## Últimas palabras: de la farmacodinamia a la prescripción

La toma de decisiones en el curso de un tratamiento médico –y el psiquiátrico no es la excepción, por supuesto- es compleja. Se parece a la confección de un encaje o un traje a medida, y encierra una dosis importante de trabajo artesanal. En el campo de la Psicofarmacología estas características se potencian, dada la naturaleza de la dolencia que presenta el paciente, en la que los aspectos subjetivos constituyen un factor por demás sensible y relevante.

De todos modos, hay algunas reglas generales que podemos sintetizar:

- 1) Al diagnóstico preciso debe seguirle un estudio pormenorizado de los antecedentes personales y familiares del paciente. La buena respuesta a un determinado fármaco predice la respuesta en un nuevo episodio.
- 2) Como los psicofármacos pueden no ser los únicos compuestos que recibe el paciente, una detallada historia clínica fármaco y psicofarmacológica debe ser recogida para analizar y prevenir posibles interacciones adversas. Es de suma importancia saber si el paciente consume además sustancias adictógenas como el alcohol, el tabaco, u otras drogas ilícitas. Su consumo modifica la respuesta al tratamiento en vías de instaurarse.
- 3) En la elección del fármaco debe tenerse en cuenta la evidencia científica disponible, el balance adecuado entre efectos terapéuticos y efectos adversos, y desde luego el posible efecto del fármaco en comorbilidades que pueda presentar el paciente.

En este sentido, entre los distintos antidepresivos disponibles resulta racional elegir los más sedativos si el paciente sufre un episodio depresivo con insomnio o, al contrario, los menos sedativos si el episodio depresivo cursa con hipersomnia. De esta forma muchas veces es factible evitar la prescripción de dos drogas (antidepresivo e hipnótico) para tratar dos dimensiones sintomáticas (depresión y trastorno del sueño) que forman parte del mismo cuadro. Del mismo modo, si un cuadro psicótico se acompaña de excitación, es racional seleccionar un antipsicótico con un perfil sedativo, como podría ser la quetiapina, la olanzapina o la tioridazina.

- 4) La dosis de inicio debe ser baja y la titulación hasta alcanzar la dosis final debe ser lenta, aunque el ritmo muchas veces debe ser modificado para acelerar el tiempo hasta alcanzar la dosis terapéutica, sobre todo cuando el cuadro es severo y corre riesgo la vida del paciente.
- 5) El tratamiento de personas de más de 65 años debe iniciarse con dosis más bajas que las que reciben los adultos jóvenes, ya que su velocidad de metabolización puede estar disminuida. Sin embargo, la dosis final puede no ser menor a la usual en personas más jóvenes.
- 6) Es aconsejable un seguimiento cercano del paciente en las primeras semanas de tratamiento, para atender y manejar los efectos adversos que pudiera presentarse.
- 7) Casi todos los psicofármacos (la excepción son las benzodiazepinas) tienen latencia de varias semanas hasta el inicio de su acción terapéutica. Esto debe serle advertido al paciente y a sus familiares, dado que el motivo más frecuente de falta de respuesta al

tratamiento en Psiquiatría es la interrupción prematura del mismo. Otra causa frecuente de falla terapéutica es el empleo de dosis insuficientes. El profesional tratante debe familiarizarse con las dosis aceptadas para cada fármaco y emplearlas para optimizar la calidad de la respuesta.

- 8) Los tratamientos psicofarmacológicos suelen ser muy prolongados (1 año y generalmente más). La interrupción prematura es la causa más frecuente de recurrencia y discapacidad funcional, por lo que familiarizarse con el curso esperable de un tratamiento en Psiquiatría forma parte de la tarea del médico y debe ser comunicada al paciente.
- 9) La asociación de farmacoterapia y psicoterapia augura una mejor calidad de vida a largo plazo, por lo que siempre que el paciente acuerde, es de buena práctica recomendarle un tratamiento psicoterapéutico o conducir el mismo en la consulta psiquiátrica, siempre que el médico esté familiarizado con este tipo de prácticas.

## Bibliografía

- Belforte, J. E., Zsiros, V., Sklar, E. R., Jiang, Z., Yu, G., Li, Y., Nakazawa, K. (2010). Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nature Neuroscience*, 13(1), 76–83. doi:10.1038/nn.2447
- Beraki, S., Diaz-Heijtz, R., Tai, F., & Ogren, S. O. (2009). Effects of repeated treatment of phencyclidine on cognition and gene expression in C57BL/6 mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 12(2), 243–55. doi:10.1017/S1461145708009152
- Bonavita, C., Ferrero, A., Cereseto, M., Verlárdez, M., Rubio, M., & Wikinski, S. (2003). Adaptive changes in the rat hippocampal glutamatergic neurotransmission are observed during long-term treatment with lorazepam. *Psychopharmacology (Berl)*, 166(2), 163.167. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/s00213-002-1373-y>
- Campos, A. C., Fogaca, M. V., Aguiar, D. C., & Guimaraes, F. S. (2013). Animal models of anxiety disorders and stress. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35, S101–S111. doi:10.1590/1516-4446-2013-1139
- Cantrup, R., Sathanantham, K., Rushlow, W. J., & Rajakumar, N. (2012). Chronic hyperdopaminergic activity of schizophrenia is associated with increased  $\Delta$ FosB levels and cdk-5 signaling in the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 222, 124–35. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.07.027
- Chen, X., De Haas, S., De Kam, M., & Van Gerven, J. (2012). An overview of the CNS-pharmacodynamic profiles of nonselective and selective GABA agonists. *Advances in Pharmacological Sciences*. doi:10.1155/2012/134523
- Delay, J., & Deniker, P. (1952). Le traitements de psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie; le 4560 RP utilisée seul en cure prolongée et continue. CR

- Congr Méd Alién Neurol (France), 50:497–50. In *CR Congr Méd Alién Neurol* (pp. 497–450). France.
- Duman, R. S. (2009). Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 11, 239–255.
- Ferreri, M. C., Gutiérrez, M. L., & Gravielle, M. C. (2015). Tolerance to the sedative and anxiolytic effects of diazepam is associated with different alterations of GABAA receptors in rat cerebral cortex. *Neuroscience*, 310, 152–62. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.09.038
- Ferrero, A., Cereseto, M., & Sifonios, L. (2006). La relación entre la señalización mediada por Wnt y las enfermedades psiquiátricas. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 17(67), 165–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847474>
- Gilmour, G., Arguello, A., Bari, A., Brown, V. J., Carter, C., Floresco, S. B., ... Robbins, T. W. (2012). Measuring the construct of executive control in schizophrenia: Defining and validating translational animal paradigms for discovery research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.04.006
- Gutiérrez, M. L., Ferreri, M. C., & Gravielle, M. C. (2014). GABA-induced uncoupling of GABA/benzodiazepine site interactions is mediated by increased GABAA receptor internalization and associated with a change in subunit composition. *Neuroscience*, 257, 119–29. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.10.077
- Hagan, J. J., & Jones, D. N. C. (2005). Predicting drug efficacy for cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 830–53. doi:10.1093/schbul/sbi058
- Harwood, A. J., & Agam, G. (2003). Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochem Pharmacol*, 66, 179–189. doi:10.1016/S0006-2952(03)00187-4
- Heldt, S. A., & Ressler, K. J. (2010). Amygdala-Specific Reduction of 1-GABAA Receptors Disrupts the Anticonvulsant, Locomotor, and Sedative, But Not Anxiolytic, Effects of Benzodiazepines in Mice. *Journal of Neuroscience*, 30(21), 7139–7151. doi:10.1523/JNEUROSCI.0693-10.2010
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–62. doi:10.1093/schbul/sbp006
- Jope, R., & Roh, M.-S. (2006). Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Psychiatric Diseases and Therapeutic Interventions. *Curr Drug Targets*, 7(11), 1421–1434. doi:10.1038/nature13314.A
- Jufe, G. (2006). *Psicofarmacología práctica* (2da ed.). Buenos Aires: Polemos.
- Kos, T., Nikiforuk, A., Rafa, D., & Popik, P. (2011). The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice. *Psychopharmacology*, 214(4), 911–21. doi:10.1007/s00213-010-2102-6
- Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Pace, C. Di, ... Policlinico, O. M. (2014). Clinical Pharmacology of Atypical antipsychotics: an update. *EXCLI*, 13, 1163–1191.

- Meyer, J. (2011). Tratamiento de la psicosis y la manía. In L. Brunton, B. Chabner, & B. Knollman (Eds.), *Goodman & Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12<sup>a</sup> ed., pp. 417–456). México: McGraw- Hill Medical.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. a. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, *10*(1), 79–104. doi:10.1038/sj.mp.4001556
- Morales-Garcia, J. A., Luna-Medina, R., Alonso-Gil, S., Sanz-Sancristobal, M., Palomo, V., Gil, C., ... Perez-Castillo, A. (2012). Glycogen synthase kinase 3 inhibition promotes adult hippocampal neurogenesis in vitro and in vivo. *ACS Chemical Neuroscience*, *3*(11), 963–71. doi:10.1021/cn300110c
- Nakazawaa, K., Zsirosa, V., Jianga, Z., Nakaoa, K., Kolataa, S., Zhanga, S., & Belforte, J. (2013). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, *18*(9), 1199–1216. doi:10.1016/j.micinf.2011.07.011.Innate
- Poels, E. M. P., Kegeles, L. S., Kantrowitz, J. T., Slifstein, M., Javitt, D. C., Lieberman, J. A., ... Girgis, R. R. (2014). Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Molecular Psychiatry*, *19*(1), 20–9. doi:10.1038/mp.2013.136
- Rapoport, S., Basselin, M., Kim, H.-W., & Rao, J. (2016). Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev*, *61*(2), 185–209. doi:10.1016/j.brainresrev.2009.06.003
- Watkins, C. C., & Andrews, S. R. (2015). Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2015.07.018
- Wikinski, S. (2008). Psicofármacos y teorías etiopatogénicas en Psiquiatría. Del contexto de descubrimiento al obstáculo epistemológico. *Vertex*, *19*(80), 196–200. Retrieved from <http://www.polemos.com.ar/vertex80.php>
- Wikinski, S. (2011). Fisiopatogenia en Psiquiatría: ¿descubrimiento, construcción o descubrimiento + construcción? El “caso” de la depresión. *Vertex*, *22*(100), 444–453. Retrieved from <http://www.polemos.com.ar/vertex100.php>