

El futuro de la investigación en la psicofarmacoterapia*

Ramón de la Fuente **

Summary

This text was pronounced in September, 1991, during a workshop of the WHO, entitled "The future of investigation in mental health", at the Archivio Antico of the Palazzo del Bo', in Padua, Italy, where the author was chosen as Chairman of the Meeting. This work is an overview of the main contributions made during the last 40 years, as well as of the contemporary investigations in the field of clinical psychopharmacology. Some fundamental points which must be answered by pharmacology in the years to come are suggested. The author concludes that the advances which made pharmacology possible, not only influenced the clinical praxis, but also have permitted the comprehension of the brain-mind problem.

Resumen

Este texto fue presentado por su autor en una sesión de trabajo de la Organización Mundial de la Salud, que bajo el tema "El futuro de la investigación en salud mental" se desarrolló en septiembre de 1991 en el *Archivio Antico del Palazzo del Bo'*, de la ciudad de Padua, Italia. El Doctor de la Fuente fue elegido *Chairman* de esa Reunión y en el presente artículo revisa inicialmente, las principales aportaciones que se han hecho en los últimos 40 años en el campo de la psicofarmacología clínica, para mostrar después, las principales líneas de la investigación contemporánea.

Se proponen después algunos puntos fundamentales que la psicofarmacología de los años venideros deberá de responder. El autor concluye en que los adelantos que ha hecho posible la psicofarmacología no solo han insidido en la praxis clínica, sino que han tenido una gran repercusión para la comprensión del problema cerebro-mente.

Introducción

El avance más importante de la psiquiatría en este siglo, ha sido la introducción de nuevas sustancias para uso clínico que, actuando sobre el cerebro, modifican las funciones psíquicas y la conducta en varias direcciones y alteran el curso y el desenlace de algunas de las enfermedades mentales más comunes.

Hacia el final de la primera mitad del siglo, los recursos con que contaba la medicina para luchar contra las enfermedades mentales no eran muy impresionantes. Los sedantes hipnóticos y los estimulantes mejoran temporal y superficialmente el estado afectivo de

los pacientes sin cambiarlo básicamente. Las hormonas y los compuestos vitamínicos fuera de su uso en estados deficitarios específicos, no tienen un lugar en el tratamiento de los pacientes que constituyen la masa en los hospitales psiquiátricos.

Los medios con que se contaba para el cuidado de estos pacientes eran: el coma insulínico, iniciado por Sakel en 1935; las terapéuticas de choque, introducidas el mismo año por L. von Meduna; la lobotomía prefrontal, en 1936, y otras técnicas quirúrgicas derivadas de ella. Esos recursos sufrían de limitaciones serias y notorias. Únicamente la terapia electroconvulsiva conserva un lugar en el tratamiento psiquiátrico.

Tal era el estado del arte cuando se inauguró una nueva época, en 1952, con la introducción en el lapso de pocos meses del uso clínico de nuevos fármacos con efectos tranquilizantes y antipsicóticos peculiares: la reserpina y la clorpromacina. El avance continuó en los años siguientes con la introducción de dos fármacos que tienen una acción correctiva sobre el afecto depresivo: la iproniacida y la imipramina. El nombre de Jean Delay, quien en 1950 llamó la atención sobre la clorpromacina, una droga usada en cirugía, y observó por primera vez sus propiedades antipsicóticas, y la usó en pacientes agitados; el nombre de N. Kline y sus colaboradores, quienes observaron las potencialidades antidepresivas de la iproniacida, una droga usada inicialmente en el tratamiento de la tuberculosis; el nombre de Kuhn, quien observó los efectos antidepresantes de la imipramina, una droga muy cercana a la fenotiacina, ocupan un lugar entre los iniciadores de la psicofarmacología clínica.

Siguieron algunas adiciones al *armamentarium* psiquiátrico: las sales de litio, usadas primero en el control de la manía aguda y después en su prevención y también en la prevención de la depresión recurrente; y el clordiacepóxido sintetizado en 1951, el primer miembro de una familia de nuevas drogas ansiolíticas: las benzodiazepinas.

La apreciación de las notables cualidades terapéuticas y también de algunos aspectos indeseables de las drogas originales, estimularon la búsqueda de nuevos productos análogos y derivados. En el proceso de esta búsqueda, el campo se amplió considerablemente y la terapéutica psiquiátrica se enriqueció en un grado inesperado, haciendo posible el manejo más humano de los pacientes tanto agudos como crónicos que veían sin esperanza en los asilos.

* Presentado en la reunión sobre "El Futuro de la Investigación en Psiquiatría". OMS y Universidad de Padua, Italia. Septiembre 1991.

** Director General. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo, Huipulco, México, D.F.

Hoy en día, las diversas sustancias psicoterapéuticas agrupadas de acuerdo con sus acciones clínicas: neurolépticos, antidepresores, tranquilizantes y normotímicos (litio), ejercen sus acciones terapéuticas selectivamente en los conglomerados de síntomas que constituyen los síndromes psiquiátricos tradicionales.

Subsecuentemente, se incluyeron otros fármacos en cada uno de estos grupos. Algunos de ellos son atípicos en el sentido de que comparten algunos efectos pero no tienen el perfil farmacológico de los otros miembros de su clase.

Conforme transcurre el tiempo, los nuevos fármacos han mostrado tanto sus virtudes como sus defectos. Algunos de ellos pueden causar daño iatrogénico no siempre benigno y transitorio, y hay pacientes que son refractarios a sus efectos. Además, algunos de ellos crean algún grado de dependencia y pueden ser objeto de abuso.

En el nivel de la farmacología básica, el descubrimiento de la reserpina, que vacía los depósitos cerebrales de aminas biogénicas causando depresión, permanece como la piedra angular de la psicofarmacología. Otro paso fue el establecimiento de que una enzima, la monoaminooxidasa, es responsable de la degradación de las aminas biogénicas y que los IMAO deben su poder terapéutico a esta enzima. El siguiente descubrimiento fue que los antidepresantes tricíclicos inhiben la retoma de aminas en la sinapsis, y que las anfetaminas deben su efecto euforizante a la liberación de estas aminas. Otro hallazgo fue que los neurolépticos ejercen sus acciones interfiriendo con el sistema de la dopamina. Estos hallazgos hicieron progresar la investigación psicofarmacológica y sirvieron como punto de partida para la identificación de nuevos transmisores y sus receptores específicos.

Las investigaciones subsecuentes en el campo de la farmacología básica han contribuido, uno, a impulsar el conocimiento de los mecanismos moleculares de las funciones nerviosas por medio de la comprensión de las acciones de los fármacos, y dos, a proveer una guía para el diseño de agentes terapéuticos más potentes y selectivos.

Repercusiones y consecuencias

Como hemos señalado, los logros terapéuticos iniciales ejercieron un impulso poderoso para activar la investigación de las bases neurales y moleculares de la mente y de la conducta. Esta investigación y sus ramificaciones han cambiado nuestros conceptos de la mente y el cerebro. Hoy en día, la gran expectativa en la psiquiatría es actuar sobre la mente a través del cerebro.

La mejoría en el pronóstico de trastornos y enfermedades mentales tales como las depresiones, la angustia generalizada, los ataques de pánico, las psicosis funcionales y otras formas de patología, generaron en los médicos y en la opinión pública un cambio profundo en su actitud hacia los enfermos mentales, considerándolos como cualquier otra clase de pacientes

susceptibles de un tratamiento médico y un trato más humano.

Muchas de las reformas que convirtieron los asilos en hospitales psiquiátricos modernos, y el establecimiento de servicios psiquiátricos en hospitales generales y centros de salud hubieran sido más difíciles, y tal vez imposibles, sin el concurso de las drogas psicotrópicas. Pensamos que mucho debe a ellas el movimiento en favor de la psiquiatría extramural y comunitaria.

Como Klerman ha señalado, una de las consecuencias del uso de las nuevas drogas fue que el marco teórico de orientación prevalente en la psiquiatría durante la primera mitad del siglo, perdió su *momentum* frente al hecho de que los nuevos fármacos actúan selectivamente en las categorías nosológicas kraepelinianas clásicas: esquizofrenia, manía, depresión, angustia, etc. Entonces fue posible hablar de drogas antidepresantes, antimaniacas, ansiolíticas y antipsicóticas.

Por su parte, los psiquiatras se vieron en la necesidad de mejorar el estudio de sus pacientes y revisar sus criterios de diagnóstico y clasificación. El refinamiento de los exámenes psiquiátricos y la aplicación de nuevos instrumentos clinimétricos hicieron posibles los ensayos con grupos homogéneos de pacientes, un paso indispensable para la investigación clínica.

En 1980, la aplicación de los criterios de Spitzer y sus colaboradores culminó con la introducción del DSM-III. Sin embargo, no obstante la enorme tarea cumplida, la validación de los criterios de diagnóstico, especialmente en el área de los trastornos del humor y de la angustia, fueron refutados por algunos de los participantes en el proyecto. Las discrepancias fueron parcialmente eliminadas en 1987 con el DSM-III-R, una versión que incorpora algunos cambios importantes. Ahora, el ICD-10 se espera con interés.

Otra consecuencia de la psicofarmacoterapia en la psiquiatría es que la distinción tradicional entre trastornos orgánicos y funcionales se está volviendo cada vez más difusa. Hoy sabemos que muchos pacientes previamente considerados como "funcionales", sufren en realidad un daño orgánico y tienen anomalías cerebrales específicas en el nivel molecular. Como resultado de estos cambios, la psiquiatría ha establecido nuevos y poderosos lazos con el resto de la medicina y se ha fortalecido la identidad profesional del psiquiatra.

Mientras tanto, los notables avances de la neurociencia y de las nuevas técnicas de obtención de imágenes cerebrales: la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, están haciendo en el campo de los estudios cerebrales algo similar a lo que hizo el telescopio en la astronomía y el microscopio en la biología.

Neurotransmisores y receptores

Me referiré brevemente a algunos avances subsecuentes en el campo de la psicofarmacología básica.

Hacia la mitad de 1970, los neurotransmisores conocidos eran la acetilcolina, algunas aminas biogénicas, la norepinefrina, la serotonina y la dopamina; un

aminoácido, el triptófano, y un neuropéptido, la sustancia P. Hacia 1970 comenzó la identificación de las localizaciones específicas en la superficie de las neuronas donde se reconocen los neurotransmisores. La identificación inesperada de opiáceos endógenos, encefalinas y endorfinas, abrió la puerta al estudio de los neuropéptidos, una nueva clase de neurotransmisores y neuromoduladores y también de sus correspondientes receptores. En pocos años, cerca de 50 de ellos han sido aislados y caracterizados. S. Snyder piensa que hay 200 o más de estos neuropéptidos.

En años subsiguientes, las técnicas inmunohistoquímicas han permitido el "mapeo" de la mayoría de los neuropéptidos identificados, cada uno residente en un grupo distintivo de vías neuronales. En principio, cada uno de estos péptidos puede ser un objetivo para el diseño de nuevos fármacos y éste es uno de los caminos más promisorios para avanzar en este campo.

Los hallazgos relacionados con la estructura y la función del neurotransmisor ácido gamaaminobutírico (GABA), y sus receptores, señalaron el camino para una nueva comprensión de ambos elementos sinápticos, los transmisores y los receptores.

El GABA, generalmente reconocido como el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, ha jugado un papel central en la identificación de los canales iónicos a través de los cuales actúan las drogas psiquiátricas en el interior de la neurona. Hay indicios de que las benzodiazepinas tienen, como ocurre con la morfina, su propio receptor en el cerebro, y que estas sustancias son antagonistas del GABA e incrementan sus efectos. Hoy es sabido que hay mensajeros secundarios y terciarios que activan la neurona actuando en su superficie a través del receptor.

Hoy en día se ha identificado la localización y la estructura de por lo menos tres diferentes receptores de dopamina. También son conocidos algunos mecanismos de la transducción de estos receptores, y se ha propuesto su posible papel en la patogenia de la esquizofrenia. La hipótesis que liga a los neurolepticos con la dopamina fue un avance para la comprensión de la acción de estas drogas en la condición patológica mencionada. También ha quedado establecido que cada receptor dopaminico tiene funciones biológicas diferentes. Así, las proyecciones dopaminérgicas del hipotálamo están funcionalmente relacionadas con las hormonas de la pituitaria anterior, particularmente la prolactina. De hecho, este efecto se toma como indicador de que una droga que se pone a prueba tiene efectos neurolepticos. La hipótesis de que la hipersensibilidad de algunos receptores de la dopamina es un mecanismo implicado en la disquinesia tardía es ahora aceptada por algunos investigadores.

También se ha postulado que las alteraciones en el sistema de la transmisión serotoninérgica están implicadas en una variedad de trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la depresión, la angustia generalizada y los trastornos obsesivo-compulsivos. Sin embargo, el papel que juega la serotonina en la etiopatogenia de estos trastornos no está muy claro. Hay alguna evidencia de que un incremento en la transmisión serotoninérgica participa por lo menos parcialmente en las acciones terapéuticas de las drogas antidepresivas y ansiolíticas.

La identificación y la caracterización de múltiples receptores de la serotonina, las interacciones específicas con algunas drogas psicoterapéuticas y el papel preminente de los mecanismos de la retoma en la activación, son algunos datos que guían a los farmacólogos en el desarrollo de drogas más selectivas.

Los efectos indeseables de las drogas psicoterapéuticas y el número de casos resistentes a sus acciones son motivo de gran preocupación. Nos referiremos solamente a los efectos colaterales más serios y problemáticos.

Indicaciones y efectos indeseables de los agentes psicoterapéuticos

Los efectos indeseables de las drogas psicoterapéuticas y el número de casos resistentes a sus acciones son motivo de gran preocupación. Nos referiremos solamente a los efectos colaterales más serios y problemáticos.

Es en el área de los trastornos afectivos donde las drogas psicoactivas han logrado sus mejores resultados. Sin embargo, es frecuente que persista la depresión a pesar de un tratamiento adecuado aún si descartamos los casos que no son verdaderamente refractarios sino que no han sido tratados en forma adecuada.

Se requieren estudios más rigurosos en el área de la depresión refractaria. La administración simultánea de un IMAO y un tricíclico, a pesar de sus incompatibilidades conocidas, ha sido eficaz pero su uso es inseguro. El efecto tiramínico ha costado algunas vidas en el mundo, y está todavía por verse si los nuevos bloqueadores de la retoma de serotonina, incluyendo los nuevos IMAO sin efecto tiramínico, son por lo menos tan efectivos como los IMAO originales.

Los principales efectos indeseables de los tricíclicos son sus efectos hipotensor, colinérgico y cardiotoxicos. Se reconoce que en dosis equivalentes, todos los tricíclicos actualmente en uso son efectivos y difieren entre sí principalmente por sus efectos adversos ya mencionados. Sin embargo, las diferencias menores en la estructura se traducen en diferencias en la efectividad terapéutica en casos individuales.

Los tricíclicos no están asociados con efectos cardiacos severos, con excepción de las complicaciones de la hipotensión ortostática y los problemas de sobredosis. Esta última es muy seria puesto que una alta proporción de estos pacientes requiere cuidados intensivos, y la tasa de mortalidad es elevada, particularmente cuando se trata de niños. Una dosis de 18 a 20 mg por kilogramo de peso es potencialmente letal. La mayor parte de los pacientes muere en pocas horas debido a depresión miocárdica intratable, taquicardia ventricular y fibrilación. Desafortunadamente, la determinación de los niveles de tricíclicos en la sangre no es muy útil en estos casos, porque sólo es indicadora de una fracción de la sustancia, mientras que los metabolitos fijados a la proteína del plasma continúan ejerciendo su acción farmacológica.

En la década de los años 50 comenzó el uso del carbonato de litio en el manejo de la manía aguda y,

más tarde, como preventivo tanto de la manía como de la depresión. En el momento actual, el litio no es la primera opción para el manejo de la manía, pero su indicación principal establecida, la profilaxis de los trastornos bipolares, ha sido corroborada en varios estudios controlados. Sin embargo, hay otros estudios que muestran que la diferencia en las recurrencias en los pacientes que reciben litio y en los que no lo hacen, es muy poco significativa. El litio también ha sido usado con éxito como reforzador de los tricíclicos en el tratamiento de la depresión resistente, y en otros trastornos como el alcoholismo, los trastornos esquizoafectivos, etc. Otros estudios muestran que la combinación de litio y carbamacepina mejora los resultados en la prevención de los trastornos bipolares.

Esquizofrenia y drogas neurolépticas

Las sustancias neurolépticas que actúan en el sistema dopamínico son efectivas para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia tales como los delirios y las alucinaciones. Entre los neurolépticos, las butirofenonas están ganando estatus y son preferidas en algunos países. Las limitaciones de estos fármacos son, como se ha mencionado, que una proporción de pacientes no responde del todo y que hay riesgo de disquinesia tardía y de otros trastornos del movimiento, y aunque menos frecuentemente, del síndrome neuroléptico maligno. La clozapina, un antipsicótico atípico, parece estar cubriendo en algún grado esta laguna, puesto que es más efectiva que otros antipsicóticos en los casos resistentes y carece de efectos parkinsonianos.

La disquinesia tardía y el síndrome neuroléptico maligno son ejemplos de la verdad dolorosa de que casi todos los tratamientos poderosos tienen también efectos adversos. Sin embargo, la mayor limitación de los antipsicóticos, incluyendo la clozapina, es su ineffectividad para modificar los síntomas negativos en la esquizofrenia: apatía, abulia, aplanamiento del afecto, aislamiento social y pérdida cognoscitiva.

La tomografía computada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, han mostrado que un subgrupo de enfermos esquizofrénicos de todas las edades y grados de cronicidad muestran una dilatación ventricular perceptible en el cerebro. Recientemente, los estudios de material *postmortem* han mostrado signos de reacciones inflamatorias en la forma de gliosis. La evidencia de anomalías estructurales en el sistema frontal en un subgrupo de enfermos esquizofrénicos es un hecho y puede explicar la ineffectividad del tratamiento clínico en algunos casos.

Ansiedad y drogas ansiolíticas

La separación clínica de la angustia generalizada y los estados de pánico ha generado nuevas investigaciones en la fisiología de la angustia. El uso de la infusión de lactato es un modelo experimental de los

estados de pánico. También se han reportado en algunos casos observaciones de asimetría en la región temporal.

Se reconoce generalmente que las drogas ansiolíticas están indicadas cuando la angustia es primaria, flotante y no ligada con una base conflictual seria, y que debido a su intensidad y persistencia baja la resistencia de los pacientes para tolerar el estrés de la vida.

Los tranquilizantes, representados principalmente por las benzodiazepinas, son incontestablemente efectivos en el tratamiento de la angustia y del insomnio. Sin embargo, algunos inconvenientes restringen su uso. Por un lado, la mayor parte de los fármacos de esta clase causa una disminución de la vigilancia, y esto tiene consecuencias obvias. Por otra parte, en algunas personas puede producirse dependencia y abuso, y aunque en pocos casos, algunas de las benzodiazepinas han causado problemas de la memoria inmediata. No hay aún una clara distinción entre los miembros de esta clase que pueden producir dependencia, aún cuando ésta es rara vez severa. Sin embargo, como millones de personas consumen ansiolíticos diariamente y por un largo periodo, estamos hablando de un problema de salud pública.

Desafortunadamente, no tenemos razón para creer que los pacientes con enfermedad de Alzheimer mejoren en forma significativa con cualquiera de los fármacos disponibles. Tampoco tenemos drogas que modifiquen favorablemente otros trastornos neuropsiquiátricos degenerativos.

Nuevos agentes psicoactivos

Ahora me referiré brevemente a algunos de los fármacos introducidos en el uso clínico, ya sea como sustitutos o como reforzadores de los ya establecidos, sin ninguna intención de ser inclusivo.

Varios laboratorios están en busca de una droga antipsicótica con mayor especificidad para el subsistema relacionado con su acción antipsicótica. La clozapina es un antipsicótico atípico que representa una mejora en el tratamiento de la esquizofrenia a pesar de no tener efecto en los síntomas negativos y producir más frecuentemente que otros antipsicóticos, cambios hematológicos, señaladamente agranulocitosis. Este último efecto ha sido un obstáculo para su utilización generalizada. Este fármaco no tiene efectos extrapiramidales aparentemente por su baja afinidad en algunos sectores del subsistema de la dopamina.

En el área de los trastornos afectivos están teniendo algún éxito los nuevos tricíclicos como la mianserina, el trazodone y las drogas inhibitoras de la monoaminooxidasa sin efecto tiramínico, y la droga atípica fluoxetina. La vida media relativamente corta tanto en el plasma como en los tejidos, y su deaminación selectiva, hacen mejores a estos IMAO pero todavía habrá que probar que su efectividad es igual o comparable con la de los viejos IMAO todavía en uso: fenelcina, iproniácida y tranilcipromina.

Usada por mucho tiempo para el control de la epilepsia del lóbulo temporal, la carbamacepina puede ser considerada como un puente farmacológico entre los trastornos afectivos y la epilepsia del lóbulo temporal. Ha sido establecida su utilidad como una alternativa del litio en el tratamiento de la manía. Su mecanismo de acción en esta condición es desconocido, salvo que actúa específicamente en el área límbica.

Puesto que la manía parece estar asociada con la disminución del GABA en el sistema nervioso central, también se ha usado el valproato, una droga con efectos gabaérgicos, en los trastornos afectivos.

Se ha sugerido que un trastorno en la concentración del calcio en la neurona desempeña un papel en los trastornos afectivos. A través del bloqueo de los canales de calcio, el verapamil, un antagonista del calcio usado en los trastornos cardiovasculares, se usa ahora en el tratamiento de la manía aguda.

La buspirona, estructural y farmacológicamente diferente a las benzodiacepinas y sin relación con el GABA ni con los receptores de la benzodiacepina, tiene un efecto ansiolítico activo sin disminuir la vigilancia. Se piensa que representa una nueva clase de drogas ansiolíticas.

Necesidades y perspectivas

Se nos recuerda frecuentemente que los logros terapéuticos en la farmacología clínica ocurrieron mediante las observaciones casuales y el pragmatismo y no por medio de desarrollos racionales basados en la ciencia. Por supuesto, todavía hay bastante lugar para los descubrimientos inesperados además de los ya esperados.

Desde la perspectiva del clínico, se puede visualizar con esperanza desarrollos que habrán de satisfacer nuestras necesidades más apremiantes. En términos generales, la expectación es que habrán de desarrollarse agentes farmacológicos más efectivos y más seguros en un mayor porcentaje de casos.

Puede ser útil referirse a las formas en las que se han producido nuevos agentes psicoterapéuticos en el pasado reciente. Un patrón es la modificación estructural de las moléculas madre que ya han probado su efectividad. Este ha sido el caso de muchos tricíclicos, neurolépticos, inhibidores de la MAO y benzodiacepinas. Otro patrón es la producción de nuevas moléculas; esto ocurre menos frecuentemente y está ilustrado por la introducción de la butirofenona, la clozapina y el sulpiride, entre otros.

Otro patrón es la aplicación de drogas antiguas a enfermedades diferentes, como queda ejemplificado por el uso del antiepileptico carbamacepina en la manía; de la fenelcina en los trastornos de pánico y de la clorimipramina en los trastornos obsesivo-compulsivos. Otro patrón es el uso combinado de fármacos, por ejemplo, el uso de una benzodiacepina para reducir la dosis requerida de drogas más peligrosas, como son los neurolépticos. Un ejemplo es combinar clorazepán con halo-

peridol para la tranquilización rápida de los pacientes agudos agitados.

Se han logrado otros avances modificando la forma de administración. Tal es el caso de las preparaciones de depósito que permiten la liberación lenta de una droga inyectada por vía intramuscular, las paredes transdérmicas y los dispositivos de bombeo injertados bajo la piel.

Nuestro armamentario clínico de fármacos psicoactivos y terapéuticos ya es poderoso, pero continúa siendo esencialmente sintomático. Algunos descubrimientos recientes que permiten relacionar el lugar de acción de los neurofármacos y la visualización de receptores a través de dispositivos generadores de imágenes, nos permiten anticipar que en el futuro próximo los avances ocurrirán principalmente por medio de los descubrimientos en el campo de la biología molecular. Es posible que los fármacos de que dispongamos incidan más profundamente en algunos eslabones cruciales en la cadena etiopatogénica de eventos que se expresan como enfermedades y trastornos mentales.

Los avances tecnológicos en el campo de las imágenes hacen posible el mapeo de receptores, y permitirán observar la llegada de drogas marcadas a sus *locus* de acción específicos en el cerebro y determinar su forma de acción.

En la opinión de S. Snyder, el reciente descubrimiento fundamental en el campo, es la identificación de múltiples péptidos producidos por las neuronas. Estas sustancias llenan los criterios establecidos para considerar a una sustancia cerebral como un neurotransmisor que tiene su correspondiente receptor. Otro avance es la identificación de conexiones anatómicas que vinculan a las neuronas formando circuitos, en los cuales las sustancias químicas producen efectos en la neurotransmisión que pueden ser alterados mediante fármacos. La expectativa es que el *locus* y forma de acción de diferentes fármacos, especialmente antidepressantes y antipsicóticos, sean establecidos.

Comentarios y recomendaciones

Si bien hay algún acuerdo fundamental, también hay discrepancia acerca de los efectos de los neurofármacos puestos a prueba en los humanos. El traslado de datos derivados de ensayos clínicos a la práctica no es del todo satisfactorio. Como ha sido señalado por varios autores, hay problemas metodológicos que pueden explicar estas incongruencias. La situación ha sido discutida extensamente, pero no ha sido resuelta.

Para contender con estos problemas es necesario que los psiquiatras que participan en la investigación clínica mejoren sus técnicas en cada estadio. La formación de muestras de grupos homogéneos, el uso de entrevistas estructuradas, las escalas de evaluación y las estadísticas son procedimientos que han sido mejorados en la última década, pero a pesar de las dificultades y limitaciones, los ensayos clínicos dobleciegos son todavía cruciales en la puesta a prueba de nuevos fármacos en la clínica. Sin embargo, a este

respecto, los problemas técnicos y éticos conocidos tienen que ser confrontados.

En la investigación psicofarmacológica con seres humanos, los clínicos experimentados son tan importantes como un buen diseño, el uso adecuado de instrumentos, la aplicación de los métodos estadísticos apropiados y el análisis juicioso de los resultados. Cuando las observaciones clínicas no están hechas muy cuidadosamente, el mejor diseño y el mejor análisis estadístico pueden ser inútiles.

No hay que perder de vista que las escalas de evaluación para medir conductas, las entrevistas estandarizadas, los inventarios de la personalidad, cuando se usan en lenguajes diferentes de aquellos en los cuales fueron construidos, requieren de una adaptación cuidadosa que consume mucho tiempo.

En el pasado, los fármacos que transformaron las prácticas terapéuticas en la psiquiatría, fueron el resultado de hallazgos casuales y del pragmatismo. Hoy en día, los avances son y serán guiados por los hallazgos en la fisiopatología experimental básica y por el uso de nuevas tecnologías.

Debido a la magnitud de la tarea, es necesario incrementar el número de grupos de investigación en la psicofarmacología clínica, y esto requiere unidades especiales en centros hospitalarios y personal entrenado.

La Organización Mundial de la Salud puede hoy día, como lo ha hecho en el pasado, generar y coordinar esfuerzos para promover investigaciones a nivel de la colaboración internacional. Una tarea es identificar los tópicos que sean relevantes y susceptibles de ser abordados por medio de proyectos de investigación multicéntricos. Otra tarea es promover la adopción de métodos homogéneos de registro y la evaluación clínica de datos. Esto producirá una colaboración fructífera y un intercambio de información. También promoverá y orientará la investigación clínica relevante e independiente. La aproximación a algunos tópicos requiere de la colaboración interdisciplinaria que sólo es posible en algunos centros. Por otra parte, hay problemas que pueden ser examinados ventajosamente en ambientes física y culturalmente contrastantes, en vista de la posibilidad de que haya diferencias significativas en las respuestas a los fármacos con base en la etnicidad y el ambiente.

Desde el punto de vista clínico, hay ciertos tópicos que pueden ser considerados como áreas de investigación. Mencionaré algunos de ellos que esperan una respuesta por ser cuestiones presionantes y necesidades insatisfechas en el campo clínico:

- Continuar la encuesta acerca de los factores predictivos de la respuesta terapéutica a las diferentes drogas.
- Determinar el papel de la comorbilidad en la respuesta terapéutica.
- Determinar los factores de riesgo para la disquinesia tardía con el propósito de prevenir y mejorar el manejo de este síndrome.
- Aclarar el beneficio real que se obtiene con el uso prolongado de psicofármacos en la prevención de las recurrencias.

- Evaluar las posibles ventajas de la administración de dosis bajas en el principio y durante el mantenimiento del tratamiento para la esquizofrenia.
- Abordar de manera integral el problema de la depresión refractaria.
- Desarrollar líneas de investigación para abordar los síntomas negativos en la esquizofrenia.
- Investigar las posibilidades y limitaciones de la psicofarmacología en niños y en ancianos.
- Confirmar la eficacia de las alternativas de tratamiento que han sido propuestas y las combinaciones de drogas.
- Establecer el riesgo de las drogas psicoactivas en las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.
- Evaluar el uso de algunas drogas en el trastorno de la personalidad, principalmente en casos limítrofes.

Para terminar, me gustaría mencionar los siguientes puntos:

La utilidad de los fármacos antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos está establecida; sin embargo, ocurre que la calidad de la vida de una proporción de pacientes sujetos a un tratamiento de larga duración con estos fármacos se demerita debido a algunos de los efectos indeseables considerados por algunos médicos como molestias menores: lentitud asociativa, sentimientos vagos de estar restringido en los movimientos, miedo de complicaciones serias, etc.

La calidad de vida no es un concepto abstracto sino un efecto clínico fundamental que puede ser evaluado. El rechazo de las drogas por los pacientes puede basarse en la psicopatología, pero también puede tener su origen en su percepción dolorosa de los efectos negativos de la medicación. Algunos pacientes están mejor sin medicina que con ella. A pesar del notable éxito en el tratamiento de los trastornos afectivos y de la angustia, debido a la preocupación excesiva por parte de los médicos por los efectos colaterales y las incompatibilidades, muchos pacientes reciben dosis inadecuadas. Es necesario que los médicos y el público estén capacitados y mejor informados en cuanto a las posibilidades, las limitaciones y los efectos indeseables de las drogas psicoterapéuticas, de manera que puedan hacer un juicio equilibrado acerca de su empleo.

Me gustaría hacer un comentario final. El logro principal de la psicofarmacología en la segunda mitad de este siglo, ha sido haber contribuido, al parejo con otras neurociencias, a reunir la mente y el cuerpo por medio de métodos de investigación científica, para establecer el sustrato neural de algunos trastornos del pensamiento, del afecto y de la conducta, y lo que es más importante, desde un punto de vista práctico, alterar favorablemente el curso y el desenlace de algunos de los trastornos mentales más frecuentes. Sin embargo, estos avances no deben cegarnos ni impedirnos ver el hecho de que la psiquiatría no puede depender exclusivamente de drogas, y que ha sido también grandemente beneficiada por las contribuciones de la psicología y de la ciencia social.

REFERENCIAS

1. AYD FJ: Prescribing adequate antidepressant dosage. *Psychiatr Ann*, 14:62-65, 1984.
2. BERNSTEIN JG: Medical-psychiatric drug interactions. En: TP Hackett, NH Cassen (eds): *Massachusetts General Hospital. Handbook of General Hospital Psychiatry*. Mosby, San Luis, 483-507, 1987.
3. BLOOM FE: Future directions and goals in basic psychopharmacology and neurobiology. En: HY Meltzer (ed): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, Raven Press, Nueva York, 1685-1689, 1987.
4. COMATY JE: Propanolol treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Psychiatr Ann*, 17:150-155, 1987.
5. DIAMOND R: Drugs and the quality of life: the patient's point of view. *J Clin Psychiatry*, 46:29-35, 1985.
6. DUOKI S: Plaidoyer pour les benzodiazépines ou les benzodiazépines ont-elles un avenir en psychiatrie? *L'Encephale*, 17:57-59, 1991.
7. FAULSTICH ME, SULLIVAN DC: Positron emission tomography in neuropsychiatry. *Investigative Radiology*, 26:184-194, 1991.
8. FROMMER DA, KULING KW, RUMACK B: Tricyclic antidepressant overdose. A review. *JAMA*, 257:521-526, 1987.
9. GOLDBERG RJ, CAPONE RJ, HUNT JD: Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose. Issues for monitoring policy. *JAMA*, 254:1772-1775, 1985.
10. GOODWIN FK, ROY-BYRNE PP: Future directions in biological psychiatry. En: HY Meltzer (ed): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, Nueva York, 254:1772-1775, 1985.
11. GUELFI JD: Nosographie des états dépressifs: Tendances actuelles. *Psychiatr. Psychobiol*, 5:161-167, 1990.
12. GUZE BH, BAXTER LR Jr. Neuroleptic malignant syndrome. *New Eng J Med*, 313:163-166, 1984.
13. HARGREAVES WA, ZACHARY R, LEGOULLON M, BINDER R, REUS V: Neuroleptic dose: a statistical model for analyzing historical trends. *J Psychiatr Res*, 21:199-214, 1987.
14. JANICAK PG, BOSCHES RA: Advances in the treatments of mania and other acute psychotic disorders. *Psychiatr Ann*, 17:145-149, 1987.
15. JANKOVIC J: Drug-induced and other orofacial-cervical dyskinesias. *Ann Intern Med*, 94:788-793, 1981.
16. JEFFERSON JM: Lithium: the present and the future. *J Clin Psychiatr*, 51(8):4-8, 1990.
17. JUDD LL: The decade of the brain prospects and challenges for NIMH. *Neuropharmacology*, 3:309-310, 1990.
18. JURMAN RJ, DAVIS JM: The cost of psychotropic medication. *Psychiatr Ann*, 17:173-177, 1987.
19. KARKI SD, HOLDERN JMC: Treatment of lithium intoxication. *Psychiatr Ann*, 18:708-712, 1988.
20. KLERMAN GL: Future prospects for clinical psychopharmacology. En: HY Meltzer (ed): *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press, Nueva York, 1699-1705, 1987.
21. MARKAR HR, MAND RJ: Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiatry*, 155:496-500, 1989.
22. NIERENBERG AA: Methodological problems in treatment resistant depression research. *Psychopharmacol Bull*, 26:461-464, 1990.
23. NIERENBERG AA, WUIJE K: What next? A review of pharmacologic strategies for treatment of resistant depression. *Psychopharmacol Bull*, 26:429-460, 1990.
24. PAUL SM: Serotonin and its effects on human behavior. *J Clin Psychiatry*, 51(4):3-4, 1990.
25. PENRY JK, DEAN JC: The scope and use of valproate in epilepsy. *J Clin Psychiatry*, 50, 17-22, 1989.
26. PLACIDI GF, LENZI A, LAZZERINI F, CASSANO GB, AKISKAL HS: The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: A randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry*, 47:490-494, 1986.
27. POLLACK MH, ROSENBAUM JF: Management of antidepressant induced side effects: A practical guide for the clinician. *J Clin Psychiatry*, 43:3-8, 1987.
28. PRICE LH: Serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety. An overview. *Ann Clin Psychiatr*, 2:165-172, 1990.
29. RICHELSON E: Neuroleptics and neurotransmitter receptors. *Psychiatric Annals*, 10:21-40, 1980.
30. RICHELSON E: Pharmacology of neuroleptics in use in the United States. *J Clin Psychiatry*, 46(2):8-14, 1985.
31. SALZMAN C: Practical considerations in the pharmacologic treatment of depression and anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry*, 51(1):40-43, 1990.
32. SALZMAN C. Why don't clinical trial results always correspond to clinical experience? *Neuropsychopharmacology*, 4:265-267, 1991.
33. SARTORIUS N: Investigación psiquiátrica mundial: progresos y tendencias. *Salud Mental*, 8:5-10, 1985.
34. SNYDER SH: Molecular strategies in neuropsychopharmacology: old and new. En: HY Meltzer (ed): *Psychopharmacology: The third generation in progress*, Raven Press, Nueva York, 17-21, 1987.
35. THASE ME, KUPPER DLJ, FRANK E, JARRET DB: Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: II. An open clinical trial of lithium augmentation. *J Clin Psychiatry*, 50:413-417, 1989.
36. VAGELOS RP: Are prescription drug prices high? *Science*, 252:1080-1084, 1991.
37. VAN PRAAG HM: Moving ahead yet falling behind. A critical appraisal of some trends in contemporary depression research. *Neuropsychobiology*, 22:181-193, 1989.
38. WATKINS SE, CALLENDER J, THOMAS DR, TIDMARSH SE, SHAW DM: The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry*, 150:180-182, 1987.
39. WEINTRAUB M, NORTHINGTON FK: Drugs that wouldn't die. *JAMA*, 255:2327-2328, 1986.
40. ZORUMSKI CF, EISENBERG KE: Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatry*, 148:162-173, 1991.