

Excmo. Sr. Director,
Excmos. Srs. Académicos,
Señoras y señores:

No existe, actualmente, la menor duda de que los neurotransmisores utilizados por la mayoría de circuitos rápidos punto a punto del SNC son aminoácidos.

De todos ellos, la sustancia inhibidora conocida con el nombre de ácido γ -aminobutírico (GABA) tal vez sea la más caracterizada. Este aminoácido, está presente en todas las regiones del cerebro y de la médula espinal, principalmente en las interneuronas inhibitoras locales, aún cuando se conocen igualmente algunas vías GABAérgicas de fibras largas (por ejemplo, la salida de las fibras correspondientes a las células de Purkinje desde el cerebelo y una vía nigrostriada que va desde el núcleo caudado (putamen a la sustancia nivel nigra).

El GABA inhibe prácticamente todas las neuronas del SNC con suma rapidez si se aplica localmente, acción que realiza aumentando la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro con lo que estabiliza los potenciales de membrana en reposo cerca del nivel de equilibrio de estos iones.

La mayor parte de respuestas condicionadas son bloqueadas mediadas por receptores GABA _{α} , que son bloqueados por la bucoculina, fármaco antagonista selectivo. Recientemente se ha descrito una segunda clase de receptores: los GABA _{β} ; estos receptores son insensibles a la bucoculina y, a través de ellos, el baclofén, un fármaco antiespasmódico, puede remedar las acciones del GABA.

Las neuronas GABAérgicas pueden identificarse por sus puntos de captación de GABA, altamente específicos, y por la presencia de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). El GABA puede ser utilizado como máximo, por una tercera parte de las sinapsis presentes en el cerebro de los mamíferos.

Aunque las neuronas GABAérgicas también están presentes en la médula espinal, concentrándose particularmente en las astas posteriores,

en esta región del SNC predomina la glicina, que es otro aminoácido inhibitor. La glicina está presente en las pequeñas interneuronas inhibitoras de la sustancia gris de la médula espinal, mediando la inhibición de la mayor parte de las neuronas espinales, incluidas las motoneuronas, al actuar sobre los receptores sensibles a la estricnina.

Los potentes aminoácidos excitadores L-glutamato y L-aspartato que despolarizan las neuronas activando la membrana de los canales del sodio, se encuentran distribuidos por todas partes y parecen ser los transmisores excitadores usados con mayor frecuencia por las interneuronas del SNC. La glicina está presente en pequeñas interneuronas inhibitoras de la sustancia gris de la médula espinal, mediando la inhibición de la mayor parte de neuronas espinales, incluidas las motoneuronas, al actuar sobre los receptores sensibles a la estricnina.

Los potentes aminoácidos excitadores L-glutamato y L-aspartato despolarizan las neuronas activando la membrana de los canales del sodio, y parecen ser los transmisores excitadores, usados con más frecuencia por las interneuronas del SNC. Asimismo existen pruebas de que el glutamato y/o aspartato se corresponden con los transmisores excitadores liberados en los terminales centrales de las fibras sensoriales mielinizadas de gran diámetro incluyendo los nervios sensitivos periféricos y las fibras del nervio óptico.

Parece ser que algunas neuronas utilizan glutamato y otras aspartato; sin embargo, es muy difícil identificar las vías específicas que emplea cada uno de estos aminoácidos, dada la ausencia de marcadores bioquímicos disponibles. El glutamato está presente en grandes cantidades en el tejido nervioso, como una de las sustancias orgánicas intracelulares predominantes de todas las células excitables.

El hecho de que desempeñe un importante papel en el metabolismo intermediario dificulta el estudio de su posible función como neurotransmisor. La existencia de un proceso de captación de elevada afinidad tanto para el glutamato como para el aspartato ha permitido disponer de un valioso marcador que, sin embargo no consigue distinguir entre neuronas glutamatérmicas y neuronas aspartatoérgicas.

De igual forma, a pesar de la distribución e importancia biológica de los aminoácidos excitadores, se sabe poco de su neurofarmacología. Avances recientes indican que probablemente existan múltiples subtipos de receptores, con al menos tres categorías distintas, identificables por medio de fármacos agonistas y antagonistas selectivos.

Catecolaminas

He aquí tres catecolaminas: la noradrenalina (norepinefrina), la adrenalina y la dopamina. Se encuentran en distintas vías neuronales del SNC. Los sistemas adrenérgicos son muy inferiores cuando se comparan con los otros dos, quedando restringidos a pequeños grupos celulares de la protuberancia/médula que se proyectan a otras estructuras tronculares y al hipotálamo. En el núcleo del fascículo solitario existe una inervación adrenalítica particularmente densa, que probablemente desempeña un papel importante en la regulación central de la presión arterial.

La noradrenalina por el contrario, se encuentra en todas las áreas del cerebro y de la médula espinal. Todas las fibras, caracterizadas por sus abundantes ramificaciones; se originan en pequeños grupos celulares del tronco central. El más grande de estos núcleos es el *locus coeruleus*, situado en el techo del tronco cerebral, cerca del borde anterior de la protuberancia. Desde unas 20.000 células de este núcleo emergen las fibras que van a inervar íntegramente el prosencéfalo dorsal, en especial la corteza cerebral y el hipocampo. Las fibras noradrenérgicas también se observan en gran número a nivel del hipotálamo, pero faltan casi totalmente en los ganglios basales. El cuerpo estriado está fuertemente inervado por un sistema catecolamínico más circunscrito, que contiene dopamina y que se origina en un grupo de células dopaminérgicas de la *Pars compacta* de la sustancia negra. Existen asimismo otras muchas vías dopaminérgicas que se originan a partir de células externas a la sustancia negra, en el *tegmentum* ventral, y cuyos axones asciende para inervar distintas estructuras del prosencéfalo límbico, incluyendo el núcleo amigdalino, el núcleo *accumbens septi* y áreas límbicas de la corteza olfatoria frontal.

Las funciones que las catecolaminas ejercen en el cerebro son enigmáticas. La dopamina en la vía nigrostriada posee algún papel modulador del control de los movimientos voluntarios, y sus acciones en los ganglios basales son, desde un punto de vista funcional, antagonistas de la acetilcolina, que también se encuentra en grandes cantidades en esa área. Cuando falta la dopamina o se bloquean farmacológicamente sus acciones aparece un síndrome parkinsoniano con acinesia y rigidez muscular. La dopamina y la noradrenalina de las áreas límbicas del prosencéfalo han sido implicadas como posibles transmisoras en un sistema "compensador" ascendente y, tal como se ha visto en estudios con animales; parecen actuar como mediadores en la autoestimulación intracraneal a través de electrodos implantados.

Las neuronas catecolamínicas pueden ser completamente destruidas por el 5-Hidroxidopamina, neurotoxina selectiva con escaso efecto sobre la supervivencia o comportamiento de los animales de laboratorio lo que sugiere que las funciones de estas sustancias poseen un carácter modulador.

La indolamina o serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) también está presente en un sistema neuronal muy divergente. Desde una serie de grupos celulares situados en el núcleo del rafe (núcleo medial del tronco cerebral localizado dorsalmente), se proyectan fibras a distintos puntos del proencéfalo, localizándose las que poseen mayor cantidad de serotonina en el hipotálamo, en los ganglios basales y en el haz prosencefálico medial. En las neuronas del rafe caudal se origina un sistema descendente de fibras serotoninínicas que se proyectan hacia las astas anteriores y posteriores de la médula espinal. Se cree que este sistema representa una de las vías reguladoras descendentes que modulan la sensibilidad de la médula espinal a los impulsos dolorosos procedentes de la periferia y que puede desempeñar un papel primordial en la mediación de las acciones analgésicas de la morfina y otros opiáceos. La función de los sistemas serotoninínicos prosencefálicos permanece sin dilucidar, aún cuando probablemente tiene un papel transcendental en la regulación del ciclo sueño/vigilia.

Las lesiones que destruyen en el núcleo del rafe, o los fármacos que bloquean la síntesis de serotonina, producen insomnio en los animales de experimentación, circunstancia que puede ser revertida temporalmente con la administración de compuestos como el 5-hidroxitriptófano, un precursor de la serotonina. La serotonina también ha sido involucrada en los mecanismos de regulación de la temperatura central y en el control de la conducta agresiva.

Neuropéptidos

Uno de los adelantos más importantes de los últimos años ha sido la comprobación de que prácticamente todos los péptidos hormonales de los sistemas endocrino y neuroendocrino existen también en los diferentes sistemas neuronales del SNC. Son más de 30 sustancias diferentes los posibles mensajeros químicos en el SNC. La aplicación de técnicas de inmunoanálisis e inmunotincionales al cerebro y médula espinal ha permitido confeccionar un detallado mapa de la distribución anatómica de cada uno de los neuropéptidos en estas estructuras.

Los péptidos opiáceos (endorfinas) han llamado la atención de numerosos investigadores desde que en 1975 se describieran por primera vez los pentapéptidos Met-enkefalina y Leu-enkefalina. Desde entonces ha sido descrita una enorme variedad de endorfinas naturales. Según parece, provienen de tres familias químicas principales: las encefalinas, versiones más amplias de la Met-enkefalina (β -endorfina de aproximadamente 31 aminoácidos) y versiones más amplias de la Leu-enkefalina (dinorfina, de aproximadamente 17 aminoácidos). Las endorfinas constituyen una familia de mediadores químicos de una complejidad similar a la de las catecolaminas. Se encuentran en muchas regiones del SNC, así como en la hipófisis, localizaciones donde predominan las β -endorfinas y dinorfinas más grandes, y en el sistema nervioso entérico periférico. Aún cuando estos péptidos fueron descubiertos por sus propiedades similares a las de la morfina, en la actualidad parece probable que ejerzan distintas funciones en el sistema nervioso. De ahí que, aún cuando las neuronas y terminales ricas en enkefalina abundan en las áreas sensitivas primarias y

en otras encrucijadas principales de las vías que conducen el dolor también se encuentran presentes con profusión en regiones tales como los ganglios basales y la retina, donde es realmente improbable que estén relacionadas con estas vías. Realmente, la retina ilustra la extraordinaria diversidad de señales químicas presentes en el SNC de los mamíferos. En la retina de las aves se encuentran ocho neuropeptidos distintos, a nivel de diferentes subpoblaciones morfológicas de células amacrinas, junto a las neuronas colinérgicas y dopaminérgicas.

Entre los péptidos neurodigestivos (sustancias que se encuentran tanto en el cerebro como en el tubo digestivo), el undecapéptido sustancia P es uno de los más ampliamente estudiados. Se localiza concretamente en determinadas fibras aferentes sensitivas de conducción lenta y pequeña longitud y en diversas vías intrínsecas cerebrales y medulares, donde se concentra especialmente en los ganglios basales, hipotálamo y amígdalas. La sustancia P, en su localización nerviosa sensitiva, es un potente "transmisor sensitivo" potencial.

Coexistencia de monoaminas y neuropeptidos

De acuerdo con el principio adelantado por H.H. Dale, se ha aceptado que las neuronas segregan, a nivel de sus terminales, un solo neurotransmisor. Sin embargo, actualmente existen distintos ejemplos de neuronas que aparentemente contienen y segregan más de una sustancia biológicamente activa. Los más conocidos proceden del sistema nervioso periférico, donde la noradrenalina coexiste con la somatostatina o encefalina y la acetilcolina con el polipéptido intestinal vasoactivo en varias regiones del sistema nervioso autónomo.

Las catecolaminas, en la médula espinal se encuentran junto a cantidades substanciales de endorfinas; a este nivel existen pruebas directas de que los péptidos son coalmacenados y cosegregados con las catecolaminas. También en el SNC hay ejemplos de tales coexistencias, como por ejemplo la de la serotonina y la sustancia P, presentes en algunas neuronas del rafe caudal y la de la dopamina con péptidos colecistocinina-like en determinadas neuronas del *tegmentum* ventral.

Se desconoce la significación biológica de esta multiplicidad de señales químicas, aunque se sabe que existe un aumento substancial de la variabilidad de señales químicas codificadas disponibles en las neuronas del SNC.

Muchos de los conocimientos recientemente alcanzados sobre los neurotransmisores del SNC han sido posibles gracias al desarrollo de nuevas técnicas. Como la utilización del inmunoanálisis y de técnicas tincionales inmunohistoquímicas para mapear la distribución de los neuropéptidos localizados en el SNC. Así mismo se ha demostrado que las técnicas inmunohistoquímicas también son aplicables al estudio de la distribución de otros neurotransmisores. La posibilidad de producir antisueros (y, en la actualidad anticuerpos monoclonales) contra marcadores enzimáticos purificados ha permitido la creación de nuevos métodos tincionales para las catecolaminas, serotonina y GABA contenidas en las neuronas.

Actualmente es posible conocer la distribución de los neurotransmisores y de los receptores a fármacos cerebrales. Los agonistas o antagonistas correspondientes, marcados isotópicamente, puede fijarse de forma selectiva sobre los receptores de las membranas celulares.

Si se incuba una sección de tejido intacto con receptores marcados isotópicamente sobre un portaobjetos y se lava para desplazar las fracciones no ligadas, la posición de la sección histórica a una emulsión fotográfica producirá un mapa autorradiográfico que traducirá la presencia y densidad de los receptores de las regiones cerebrales.

También se han desarrollado nuevos análisis químicos. La introducción de la cromatografía líquida de alta resolución con detectores electroquímicos ha representado un avance metodológico importante para la valoración de las monoaminas y sus metabolitos. A través de detectores electroquímicos directamente en el SNC (en forma de electrodos de microfibras de carbón) actualmente es posible obtener información directa de la tasa de liberación de transmisores monoamínicos en el cerebro intacto de los animales.

Neurotransmisores y neuropeptidos del cerebro humano

El hecho de que actualmente sepamos que la enfermedad de Parkinson corresponde a un estado deficitario de dopamina, es fruto de los estudios pioneros de Ehringer y Hornykiewicz hace más de 20 años. Estos autores fueron los primeros que intentaron dosificar los neurotransmisores del tejido cerebral humano obtenido post mortem. Estudios más recientes han demostrado que muchos de los neurotransmisores, neuropeptidos y marcadores enzimáticos relacionados son muy estables en los tejidos post mortem. Las técnicas histoquímicas y tincionales inmunohistoquímicas pueden aplicarse también a muestras históricas humanas post mortem, lo que ha permitido disponer de una gran información acerca de la distribución anatómica cerebral y medular de los distintos sistemas de neurotransmisores y neuropeptidos. El Medical Research Council ha creado un Brain Tissue Bank (Banco de tejido cerebral) a través del cual se proporcionan a los distintos laboratorios de investigación muestras congeladas procedentes de varias regiones cerebrales obtenidas de pacientes con enfermedad de Huntington, esquizofrenia o demencias, así como de controles, todos ellos fallecidos; esquemas similares están funcionando en otros países.

Es inmenso el campo para nuevos y detallados estudios, tanto en tejido cerebral como en médula espinal, a través de la aplicación de los nuevos y potentes ensayos y de las técnicas de mapeo histórico actualmente existentes.

Con esta introducción breve hemos intentado perfilar, someramente las líneas principales correspondientes a esta gran área de investigación. Revisaremos, a continuación, algunas de las conclusiones derivadas de los estudios acerca de las alteraciones en estos sistemas de neurotransmisores/neuropeptidos, que podrían justificar alguno de los síntomas presentes en determinadas enfermedades mentales y neurológicas. La investigación de neurotransmisores y neuropeptidos del SNC está en una fase de fermentación y estímulo, de la que eventualmente pueden emerger nuevos conocimientos sobre las funciones cerebrales.

Estudios en el hombre

Se ha comunicado que en la esquizofrenia el número de receptores para la dopamina en los ganglios basales está aumentado; en los individuos depresivos se ha constatado que existen concentraciones reducidas de ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR y un bajo número de puntos de captación de serotonina en las plaquetas (¿y cerebro?). En la enfermedad de Parkinson la concentración de dopamina de los ganglios basales está disminuída; así mismo, el nivel del neurotransmisor inhibitor ácido γ -aminobutírico (GABA) y de su marcador enzimático, la glutamato descarboxilasa, están reducidos en la corea de Huntington. Por el contrario, no se han descrito alteraciones cuantitativas de los neurotransmisores en los estados de ansiedad. No se ha demostrado tampoco la existencia de una gran disfunción cerebral en estos estados, hecho que no sorprende ya que la ansiedad forma parte de una reacción biológica habitual frente al peligro, preparando al organismo para soslayarlo o enfrentarse a él, o en los casos menos graves, aumentando el gasto cardíaco y el estado de alerta.

La ansiedad normal no es más que el pre-requisito de un buen funcionamiento individual. la ansiedad patológica puede corresponder simplemente a una reacción exagerada en el contexto de unos circuitos neuronales normales, sin que exista una desviación muy exagerada de la normalidad. No obstante, muchas de las observaciones fisiológicas descritas en los estados de ansiedad se relacionan con los neurotransmisores, aumento de la frecuencia del pulso, elevación del flujo sanguíneo en los antebrazos, aumento de la actividad de las glándulas sudoríparas, reducción de la salivación y un gran aumento de la actividad muscular. Estos cambios son el reflejo de una actividad autonómica alterada (principalmente simpática y concretamente del sistema β -adrenérgico) y probablemente no están relacionados con la patología de la ansiedad, aunque corresponden a la expresión secundaria, fisiológica, de este proceso.

En consecuencia los bloqueadores beta pueden mejorar los síntomas de ansiedad pero no la causa subyacente, excepto en aquellos

casos inhabituales en que los síntomas, adaptando un círculo vicioso, agravan el cuadro.

Todas las benzodiacepinas ansiolíticas son, al mismo tiempo, potentes anticonvulsionantes (tanto como los barbitúricos y, en alguna medida como el meprobamato). La industria farmacéutica aprovecha esta coincidencia para efectuar pruebas convulsivas con antipentilene-tetrazol en ratones cuando ensaya nuevos medicamentos con propiedades ansiolíticas, a pesar de que el mecanismo subyacente de esta coincidencia (propiedades ansiolíticas y anticonvulsionantes) no ha sido completamente valorado. En el modelo epiléptico de "animales enardecidos" se les inducen convulsiones transitorias diarias mediante estímulos débiles subconvulsivos de tipo eléctrico o químico durante unos 14 días. Al llegar al día 14 la aplicación de un estímulo previamente inefectivo inducirá una crisis convulsiva franca; se ha producido el enardecimiento. Las vías neuronales del cerebro enardecido quedan aparentemente sensibilizadas, y esta sensibilización persiste durante mucho tiempo. La pregunta que surge ahora es si la ansiedad puede contemplarse del mismo modo que apuntábamos para este modelo de cerebro sensibilizado. Los receptores para las benzodiacepinas están aumentados en las ratas enardecidas.

Las pruebas conflictivas han sido ampliamente utilizadas al objeto de concretar el papel que desempeñan los neurotransmisores en el animal "ansioso". Se han estudiado en este sentido neurotransmisores específicos, tanto agonistas como antagonistas. El comportamiento conflictivo no fue reducido ni exaltado por ninguno de los agentes que actuaron sobre la neurotransmisión mediada por dopamina, noradrenalina (α y β), acetilcolina y glicina. Al parecer, dichos neurotransmisores no tienen ningún papel preponderante en las situaciones conflictivas. Por otro lado, diversos estudios efectuados en monos atemorizados, así como la mejoría clínica parcial de la ansiedad alcanzada con la clonidina, un agonista de los receptores alfa apoyan la idea de que el sistema noradrenérgico cerebral participa, en alguna medida en los estados de ansiedad. Además, los agentes neurolépticos mejoran la ansiedad, especialmente en los pacientes psicóticos. Dado que los neurolépticos reducen característicamente la

neurotransmisión dopaminérgica, es probable que la dopamina ejerza algún papel, probablemente secundario, en la ansiedad.

Serotonina y comportamiento conflictivo

La inhibición del comportamiento inducida por el castigo puede recuperarse con agentes que reduzcan la neurotransmisión mediada por la serotonina. Por ejemplo, la ciproheptadina y la metilsergida, antagonistas de los receptores para la serotonina, y la p-clorofenilamina, un inhibidor de la síntesis de la serotonina, hacen que las ratas vuelvan a presionar la palanca durante la ejecución de la prueba de Geller. De ahí que el antagonismo de la serotonina remede el efecto de las benzodiazepinas. Estudios en animales apoyan la conexión de la serotonina con los comportamientos conflictivos, infiriéndose de ello que, probablemente esta amina participa de algún modo en los estados de ansiedad. Sin embargo, es frustrante que tal hipótesis no haya podido ser verificada por la experimentación clínica. No conocemos pruebas que relacionen la reducción de la función serotoninérgica con la actividad ansiolítica humana, ni tampoco de ningún caso en el que el incremento de la función serotoninérgica (que puede acontecer tras la administración de inhibidores de captación de serotonina) haya conducido a un estado de ansiedad.

Estrategias farmacológicas

Las enfermedades mentales son altamente resistentes a la investigación por métodos biológicos convencionales; en este sentido los fármacos constituyen todavía los instrumentos más importantes. Nuestros conocimientos sobre la biología de la esquizofrenia se basan en la acción psicótica de las amfetaminas, antagonizada por los neurolepticos, y, en el caso de la depresión, en la acción depresiva de la reserpina, contrarrestada por los timolépticos. Muchos de estos últimos fármacos inhiben el proceso de captación de las aminas biógenas, dopamina, noradrenalina y serotonina. Obviamente el grupo de tranquilizantes benzodiazepínicos menores constituye la elección para iniciar el estudio farmacológico de la ansiedad.

las benzodiazepinas son efectivas y moderadamente selectivas para el tratamiento de la ansiedad, al tiempo que se comportan como fármacos muy potentes (por ejemplo el triazolam es activo en el hombre a dosis de hasta 0,003 mg/Kg peso). Otros ansiolíticos, como los barbitúricos y el meprobamato, son también activos, pero a dosis mucho más altas, y es ciertamente difícil detectar interacciones biológicas importantes en el contexto de efectos irrelevantes que cualquier agente poseería cuando fuera utilizado a dosis elevadas.

Receptores benzodiazepínicos

Uno de los mayores adelantos para la comprensión de los mecanismos de acción de las benzodiazepinas; y consiguientemente para el entendimiento de la ansiedad, fue el descubrimiento en 1977 de los receptores para las benzodiazepinas (BZ). Se demostró que las moléculas de diazepam marcadas radiactivamente se fijaban a una proteína de la membrana plasmática neuronal, proteína que estaba incluida en la membrana lipídica externa de la célula. Mediante estudios con ácido kaínico, un agente neurotóxico selectivo, efectuados en ratones con mutaciones "nerviosas" (nr/nr) (las células cerebelosas de Purkinje están completamente degeneradas) se ha demostrado que las proteínas de fijación se localizan en el sistema nervioso central. Los receptores BZ no se encuentran en la periferia.

Antes de que pueda establecerse que cualquier entidad biológica, caso de una proteína fijadora, es un receptor, es fundamental, que se reconozca una relación entre el posible receptor y una determinada característica funcional del neurotransmisor, hormona o fármaco con el que, presumiblemente, aquel interacciona. Esto es fácil de llevar a cabo a nivel de un sistema periférico donde por ejemplo la presencia de un antagonista colinérgico en los receptores colinérgicos musculares origina característicamente una contracción del músculo. Por el contrario, es más difícil demostrar la interacción de un receptor funcional para las benzodiazepinas, dado que no puede dosificarse la consecuencia directa de su acción. Se ha adoptado, a este respecto, una alternativa indirecta. Las

diferentes benzodiacepinas ofrecen un amplio abanico de acciones farmacológicas que, como se ha demostrado, se correlacionan adecuadamente con la intensidad (en valores K o en valores DE) con que las benzodiacepinas se fijan a las proteínas fijadoras, tanto "in vitro" como "in vivo". Esta correlación sugiere que la fijación tiene una importancia funcional e indica que la proteína fijadora es un receptor para las benzodiacepinas. La demostración de que los receptores BZ y los receptores GABA se emparejan a nivel molecular apoya todavía más la importancia de los receptores BZ.

La intensidad con que la benzodiacepina se fija al receptor no se relaciona, desde un punto de vista práctico con la duración de su acción. Independientemente de su intensidad, las benzodiacepinas apuntadas ocupan aproximadamente un 25% de los receptores BZ. Poco se sabe todavía sobre el porcentaje de receptores BZ implicado en el cerebro humano durante el tratamiento de la ansiedad.

Los receptores proteicos BZ son heterogéneos. Hay dos clases de receptores BZ₁ y BZ₂, que corresponden a distintas proteínas o a dos estados configuracionales de un mismo receptor. ¿Poseen estos receptores funciones distintas?. Si fuera así, podrían desarrollarse agentes más selectivos y producirse nuevos fármacos de mayor especificidad. Los estudios preliminares sugieren que los receptores BZ₂ pueden estar relacionados con la ansiedad. La ocupación de los receptores BZ₂, más que los BZ₁, parece determinar los efectos anticonflictivos observados en las ratas. En este sentido un estudio regional de la distribución de los BZ₂ (expresada como porcentaje del total de la población de receptores BZ) realizado sobre cerebros de mono demostró que los receptores BZ₂ residen principalmente en las regiones cerebrales límbicas, tales como el complejo amigdaloides, la formación del hipocampo y en algunas zonas de la corteza prefrontal. Estas áreas cerebrales, filogenéticamente antiguas, se han relacionado con la ansiedad desde hace muchos años, y más recientemente Gray ha sugerido que los efectos subjetivos de la ansiedad siguen la vía septohipocámpal y que desempeñan un importante papel en las funciones fisiológicas. Además, parece que otras partes del sistema límbico también participan en estas funciones.

Los receptores BZ valorados en relación al número total de receptores no son especialmente abundantes en el sistema límbico. Existe gran cantidad de receptores en las regiones corticales, incluyendo la corteza cerebral, circunstancia que estimuló una hipótesis de relación entre los efectos anticonvulsivos de las benzodiazepinas y la inhibición cortical. Todas las estructuras corticales investigadas poseen un cierto número de receptores BZ, siendo la localización más pobre la correspondiente a las áreas de la sustancia blanca, caso del cuerpo calloso. Incluso la retina contiene receptores BZ, aún cuando se desconoce el significado que pueden tener en esta localización.

Ligandos endógenos

Una de las cuestiones más intrigantes con respecto a los receptores BZ es la que hace referencia a la naturaleza de los posibles ligandos endógenos. Un ligando endógeno sería aquella sustancia presente en el cerebro que interaccionaría con los receptores BZ. Sus funciones podrían ser de neurotransmisor o neuromodulador: no sabemos todavía cuales ejerce. Las endorfinas, agentes endógenos similares a las morfina, fueron descubiertas después de identificar los receptores opiáceos. No se ha determinado de una manera global si los ligandos endógenos se corresponden con unos receptores bien definidos. Pensamos que no. No hay ninguna razón teórica por la cual los receptores BZ no puedan ser clasificados como receptores de fármacos (en oposición a los receptores de neurotransmisores u hormonas) para los que no existen ligandos endógenos. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen afectar la acción moduladora de la neurotransmisión GABAérgica, y si esta modulación tiene funciones fisiológicas, cosa muy probable, es posible que se realice por medios distintos a la existencia de un ligando para los puntos de reconocimiento de las benzodiazepinas.

Durante la búsqueda de ligando endógenos para los receptores BZ, distintos agentes han sido extraídos de diversos focos biológicos y caracterizados en base a su capacidad para interaccionar con el receptor. El agente más potente es el ácido etiléster β -carbolina-3-carboxilo (β -

CCE) que fue obtenido en pequeñas cantidades a partir de orina humana. Sin embargo, el β -CCE, como tal no se encuentra en el cerebro de los animales, y no ha sido posible identificar otros derivados de este producto que actúen sobre los receptores benzodiazepínicos. La hipoxantina, la inosina y la nicotinamida, por otra parte, están presentes con toda seguridad, en el cerebro, pero muestran una escasa afinidad por este tipo de receptores. Son unas 100.000 veces menos activas que el β -CCE y aparentemente demasiado débiles para considerarlas de manera seria como ligandos endógenos para los receptores BZ.

Recientemente se han propuesto otros dos posibles candidatos a ligandos endógenos; la nefentina y un inhibidor de la fijación del diazepam, pero se desconoce la importancia que puedan tener en este sentido.

Nuevos tipos de ligandos a receptores de las benzodiazepinas

Durante algún tiempo se pensó que tan sólo las benzodiazepinas farmacológicamente activas y unos pocos agentes similares a ellas, podían interaccionar con alta afinidad con los receptores BZ. Sin embargo el β -CCE, potente ligando de los receptores BZ, no tiene acciones anticonvulsionantes ni los efectos anticonflictivos propios de las benzodiazepinas. Observaciones similares fueron ya descritas, en el Ro 15-1788 y el CGS-8216. Por otro lado, estos agentes podrían revertir o prevenir las acciones sedantes, anticonvulsivantes y anticonflictivas de las benzodiazepinas en los animales y, hasta cierto punto, en el hombre. Representan, pues, antagonistas de los receptores BZ.

El valor clínico de los antagonistas de los receptores BZ se desconoce por ahora. Tal vez sean útiles en pacientes excesivamente sedados por sobredosis de benzodiazepinas, tras cirugía menor en la que se hubieran utilizado benzodiazepinas para la analgesia amnésica, para contrarrestar los efectos sedantes de las benzodiazepinas antisquitosomáticas o para detectar la tolerancia (y deshabitación) a estos fármacos al precipitar síntomas de abstinencia. Estos antagonistas probablemente no serán útiles como antídotos para los casos de sobredosificación masiva de

benzodiazepinas; la naturaleza competitiva de la interacción requeriría una dosis de antagonista muy elevada, que podría tener efectos secundarios no relacionados con su interacción con los receptores.

Estas vías de interacción, tan altamente especializadas, probablemente no se relacionan con el concepto de heterogeneidad de los receptores BZ_1/BZ_2 sino más bien, con la naturaleza del acoplamiento de los receptores GABA y benzodiazepínicos. La hipótesis actual es que los agentes similares a las benzodiazepinas incrementarían la neurotransmisión GABA, mientras que los ligando "convulsivos", de acción contraria, reducirían este tipo de transmisión.

Interacción de los receptores de las benzodiazepinas ansiogénicas

Los ligandos de los receptores BZ con eficacia inversa fueron descritos como "convulsivos" porque las convulsiones eran su característica directa más evidente. ¿Podría estos agentes crear un estado de ansiedad en el hombre?. Por razones éticas los experimentos de este tipo son inaceptables, sin embargo las investigaciones llevadas a cabo con el FG 7142 han proporcionado un poco de luz al respecto. El FG 7142 es un ligando de los receptores BZ del tipo β -carbolina, seleccionado para la experimentación humana porque se trata de un antagonista de los receptores que posee acciones estimulantes muy débiles en las ratas. Se esperaban obtener efectos beneficiosos sobre la vigilia. El FG 7142 no produce convulsiones en los animales. Pero cuando se administra este preparado por vía oral a cuatro voluntarios sanos a dosis que probablemente permitían la ocupación de los receptores del SNC, se observan ataques graves y recurrentes de ansiedad que se iniciaban al elevarse las concentraciones plasmáticas de FG 7142 que persistían durante unos cinco minutos.

No se ha descrito ansiedad relacionada con los receptores BZ en preparados distintos al FG 7142. Es bien sabido sin embargo que distintos fármacos pueden producirla; durante la terapéutica convulsiva de los pacientes psiquiátricos, el pentilinetetrazol da lugar a un estado de ansiedad intenso justo antes de inducir las convulsiones. La lisergida

(LSD) y las anfetaminas producen ansiedad en algunos individuos, pero probablemente es secundaria a las alucinaciones y delirios.

Como conclusión podemos decir que la ansiedad probablemente implica a muchos neurotransmisores cerebrales, especialmente GABA, serotonina, noradrenalina y dopamina. Los defectos patológicos no han sido todavía identificados. El grupo ansiolítico de las benzodiazepinas ejerce sus efectos a través del complejo canales del cloruro/receptores BZ/GABA; este complejo puede mediar también en la aparición de ansiedad. No se han identificado, por el momento ligando endógenos para los receptores BZ.

Dolor

La constante investigación sobre los mecanismos básicos, mediante los cuales los estímulos periféricos son procesados en el sistema nervioso central (SNC) ha permitido notables adelantos en la terapia del dolor. La estimulación eléctrica transcutánea de los nervios en puntos clave situados dentro de las vías somatosensitivas ascendentes desempeña actualmente un papel muy importante en el tratamiento de distintos síndromes dolorosos. Por otra parte el descubrimiento de que la estimulación eléctrica en puntos distintos del tronco cerebral puede dar lugar a una analgesia intensa y prolongada ha sido utilizado con éxito en animales de experimentación y en terapéutica. Sin embargo los circuitos neuronales de las vías del dolor sólo están bien definidos y son accesibles a manipulaciones quirúrgicas o de otro tipo en unas pocas regiones. Los tratamientos más tradicionales para mitigar el dolor intenso residen en la administración de determinados fármacos. Pese a ello, la falta de información sobre la naturaleza química de los transmisores usados por las neuronas dentro de las propias vías aferentes y eferentes que intervienen en los mecanismos del dolor ha dificultado el desarrollo y la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos capaces de modificar la neurotransmisión a nivel de sinapsis concretas.

Recientemente se han producido algunos adelantos importantes con respecto a la identificación de estos posibles neurotransmisores y vamos

a intentar resumir los progresos habidos en este sentido, al tiempo que analizaremos las acciones de estos neurotransmisores a nivel de los receptores específicos de las células diana y las interacciones entre los distintos sistemas neuronales.

Neurotransmisores de las neuronas sensitivas primarias

Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas que responden a estímulos cutáneos nocivos de elevado umbral (químicos, térmicos o mecánicos) están localizados en los ganglios del trigémino y de las raíces dorsales. Las neuronas sensitivas nociceptivas se caracterizan por tener cuerpos celulares de pequeño diámetro, en contraste con las grandes neuronas sensitivas que están básicamente implicadas con el componente sensitivo del reflejo monosináptico. Las técnicas de trazados anatómicos sensitivos, combinadas con los registros intracelulares de la actividad de las neuronas sensitivas, han clarificado enormemente nuestros conocimientos acerca de la distribución terminal diferencial de las distintas clases de neuronas sensitivas espinales.

Prácticamente todas las neuronas sensitivas que responden a estímulos cutáneos intensos se localizan dentro de las dos capas más superficiales de las astas posteriores de la médula espinal. La lámina más externa contiene las terminales centrales de las fibras sensitivas, escasamente mielinizadas, que responden a estímulos térmicos y mecánicos nocivos de elevado umbral. Muchas de las terminales de fibras desmielinizadas se activan también a través de estímulos químicos, térmicos y mecánicos nocivos (denominadas aferencias nociceptivas polimodales): Las terminales sensitivas de las capas más profundas de las astas posteriores reciben información de las terminaciones sensitivas cutáneas asociadas a los folículos pilosos y de aquellas que responden al tacto.

En contraste con las bien establecidas propiedades colinérgicas y adrenérgicas de las principales neuronas simpáticas y parasimpáticas, existen todavía dudas considerables acerca de la naturaleza de los transmisores utilizados por las neuronas sensitivas primarias. Ninguno de los candidatos que parecían más obvios, como por ejemplo la acetilcolina,

las monoaminas o el ácido- γ -aminobutírico (GABA) actúa como transmisor sensitivo a nivel de la médula espinal. Los dos grupos de compuestos más prometedores, actualmente en estudio, son los aminoácidos excitadores, especialmente el L-glutamato y el L-aspartato, y determinados neuropéptidos de amplia distribución dentro del sistema nervioso central y periférico. No existen pruebas suficientes todavía que apoyen con firmeza esta función de los aminoácidos como transmisores a nivel de las neuronas sensitivas nociceptivas, debido principalmente a que las neuronas que usan aminoácidos excitadores no pueden ser identificadas por ahora mediante técnicas tincionales anatómicas. Además, como el glutamato y el aspartato están uniformemente distribuidos por todo el SNC y ejercen acciones excitadoras sobre casi todas las neuronas centrales, es difícil planear experimentos que disocien su acción transmisora de su papel metabólico general.

En contraste, existen pruebas fehacientes de que diversos neuropéptidos se localizan selectivamente dentro de las neuronas sensitivas nociceptivas de pequeño diámetro constituyéndose así como candidatos importantes a transmisores sensitivos. La substancia P ha sido estudiada con gran detalle y reúne muchos de los criterios requeridos para ser catalogada como transmisor de las fibras sensitivas nociceptivas. La substancia P está presente en el 10/20 % de las neuronas sensitivas espinales de todas las especies mamíferas estudiadas, incluyendo al hombre, y se localiza dentro de las vesículas sinápticas de las terminales centrales de las neuronas sensitivas situadas en el asta posterior. En los animales de laboratorio la substancia P es liberada hacia la médula espinal en respuesta a la estimulación de las fibras sensitivas escasamente mielinizadas y desmielinizadas de los nervios periféricos, pero ello no ocurre cuando los estímulos son de insuficiente intensidad y capaces únicamente de estimular las fibras sensitivas de conducción más rápida. Los experimentos electrofisiológicos destinados a estudiar los efectos de la substancia P sobre las neuronas de las astas posteriores ante los impulsos procedentes de las neuronas sensitivas nociceptivas son más difíciles de interpretar. La substancia P produce una excitación de las neuronas de las astas posteriores, pero los efectos son de inicio bastante

gradual y duración muy prolongada. Además, las acciones de la sustancia P no reproducen claramente la respuesta de las mismas neuronas a la activación de las fibras sensitivas nociceptivas. Dichas observaciones han llevado a la consideración de que la sustancia P puede ser liberada desde las terminales sensitivas conjuntamente con un segundo transmisor de actuación más rápida. De ahí que el papel de la sustancia P pueda ser el de modulador de la excitabilidad de las neuronas de las astas posteriores aún cuando se requieren nuevas pruebas para confirmar tal posibilidad.

Si la sustancia P desempeña algún papel en la transmisión sensitivo nociceptiva, cabría esperar que tras su deplección de las neuronas sensitivas o después de antagonizar su acción a nivel de los receptores específicos situados en las neuronas de las astas posteriores, se altera la respuesta al dolor. Se han sintetizado análogos de la sustancia P con propiedades antagonistas. Su utilización en las sinapsis aferentes de las astas posteriores permitirá concretar el papel de la sustancia P en la transmisión sensitiva.

Un método más drástico de interferir las acciones de la sustancia P a nivel de la médula espinal es el que hace referencia al uso de la capsaicina, un agente neurotóxico. En el hombre, la administración periférica de esta sustancia se sigue de un dolor intenso y prolongado que traduce la activación de las terminaciones sensitivas nociceptivas polimodales. La aplicación de capsaicina a los animales conduce a un aumento inmediato de la liberación de sustancia P desde las terminales centrales de las neuronas sensitivas y a la deplección subsiguiente del péptido en estas terminales. La administración de capsaicina a animales recién nacidos da lugar a una liberación de la sustancia P y a una destrucción selectiva de las neuronas sensitivas de pequeño diámetro y de las fibras sensitivas desmielinizadas. De ahí que estos animales pierdan la sustancia P contenida en sus neuronas sensitivas y que su sensibilidad a los estímulos nocivos sea más baja que en condiciones normales. Los estudios con capsaicina son difíciles de interpretar, puesto que se destruyen simultáneamente otros tipos de neuronas sensitivas de pequeño diámetro. Además las alteraciones de la sensibilidad al dolor pueden reflejar la pérdida de neurotransmisores sensitivos distintos.

Los estudios con capsaicina, sin embargo, han permitido disponer de un modelo animal que en muchos aspectos se correlaciona con las observaciones clínicas extraídas de pacientes con neuropatías sensitivas hereditarias y disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day). Algunos de estos pacientes apenas tienen fibras sensitivas desmielinizadas su sensibilidad al dolor está disminuída y no se encuentra sustancia P inmunorreactiva en las astas posteriores de la médula espinal. La presencia de sustancia P dentro de las neuronas sensitivas primarias humanas ha centrado la atención también en la posibilidad de que los cambios a nivel de los sistemas transmisores específicos de la médula espinal sean los responsables de muchos de las respuestas sensitivas anómalas que siguen a las lesiones graves de los nervios periféricos. Estudios inmunocitoquímicos efectuados en tejido de médula espinal de personas amputadas han demostrado la existencia de una extraordinaria deplección de sustancia P a nivel de las terminaciones centrales de las neuronas sensitivas primarias en el lado de la amputación.

Aunque la sustancia P ha sido el neuropéptido localizado dentro de las neuronas sensitivas primarias más extensamente estudiado, la lista de candidatos continúa acrecentándose. A través de estudios inmunocitoquímicos y bioquímicos se ha demostrado que la somatostatina y el péptido intestinal vasoactivo también pueden ser liberados por las neuronas sensitivas. Sin embargo, hasta el momento actual sólo se tiene la certeza de que contenga péptidos el 20-30% de las neuronas sensitivas espinales. El que se llegue a elucidar el papel exacto que posee cada péptido dependerá de la posibilidad de establecer una correlación más rigurosa entre el contenido en neuropéptido y la modalidad sensorial de las distintas clases de neuronas sensitivas.

Neurotransmisores de las neuronas de las astas posteriores implicadas en el proceso del dolor

Una de las contribuciones más importantes al conocimiento de los péptidos neuronales, ha sido la que hace referencia a las bases fisiológicas de la analgesia inducida por el opio. Las encefalina, leucina y metionina,

primeros péptidos opiáceos descubiertos, representan tan solo un pequeño eslabón dentro de la familia de los péptidos opiáceos. No obstante, las neuronas opiáceas que parecen estar más íntimamente relacionadas con la regulación de la información nociceptiva son aquellas que contienen péptidos encefalínicos. Los estudios inmunocitoquímicos acerca de los péptidos opiáceos de la médula espinal han demostrado la existencia de muchas neuronas y terminales nerviosas encefalínicas concentradas en las raíces posteriores de las astas posteriores. A la complejidad intrínseca de los sistemas de péptidos opiáceos endógenos, se suma el hecho de que existan por lo menos tres subclases de receptores opiáceos, designados con las letras mu, delta y kappa en base a su especificidad de fijación. Los estudios de mapeo autorradiográfico han demostrado que la distribución medular de los receptores opiáceos mu, subclase más íntimamente conectada con las vías del dolor se correlaciona con la de las encefalinas.

Por otra parte los péptidos opiáceos y los receptores opiáceos de las astas posteriores están en disposición ideal para regular la información sensitiva nociceptiva que les llega. Apoya lo dicho la demostración de que la administración directa de opiáceos a la médula espinal de animales condiciona una fuerte analgesia. El mecanismo de acción de los péptidos opiáceos y alcaloides opiáceos a nivel espinal sigue siendo motivo de intensos estudios.

Una de las primeras pistas acerca del punto de acción de los opiáceos a nivel de las astas posteriores vino dada a partir de estudios animales en los que se valoró, antes y después de la aplicación local de morfina o Met-enkefalina, la respuesta de las neuronas individualizadas del asta posterior a estímulos térmicos nocivos y a deflexiones inocuas del pelo. Ambos opiáceos redujeron selectivamente la respuesta a los estímulos térmicos nocivos, sin afectar la correspondiente al estímulo táctil. Estas observaciones son difíciles de relacionar con una acción opiácea de índole postsináptica sobre las dendritas o los cuerpos celulares de las neuronas de las astas posteriores, pero podrían explicarse a través de una interacción con receptores localizados presinápticamente sobre las terminales de las fibras eferentes nociceptivas. mediante estudios bioquímicos se ha demostrado que cerca de la mitad de los receptores

opiáceos de asta posterior superficial parecen estar localizados sobre las terminales de las neuronas sensitivas primarias. Los receptores opiáceos también están presentes sobre los cuerpos celulares de una subpoblación de neuronas sensitivas primarias y son transportados hacia las terminales sensitivas nerviosas mediante flujos axonales.

Neurotransmisores implicados en el control descendente del dolor medular

Junto a los circuitos reguladores localizados a nivel medular, existen puntos supraspinales que afectan profundamente los sistemas reflejos de las astas anteriores, así como el procesamiento de las entradas sensitivas nociceptivas de las astas posteriores. La demostración más clara de que realmente existe una regulación de la información nociceptiva a nivel supraspinal viene dada por el hecho de que tanto en el hombre como en animales, es posible conseguir un profundo efecto analgésico tras la estimulación eléctrica de distintos puntos del tronco encefálico (estímulos productores de analgesia EPA). La región gris periacueductal (RGP) y el núcleo del rafe magno (NRM) situado más caudalmente, son algunos de los puntos más efectivos para producir (EPA). En estos núcleos la microinyección focal de opiáceos ha logrado provocar analgesia, lo que hace pensar que los EPA pueden modificar la liberación de opiáceos endógenos. Esta asociación está corroborada por el hecho de que los antagonistas opiáceos inhiben a menudo la analgesia conseguida a través de la estimulación del tronco encefálico.

Las vías neurotransmisoras responsables de la analgesia conseguida con los opiáceos y con los EPA están íntimamente relacionadas. Aún cuando parecen ser las proyecciones neuronales descendentes, en realidad estas neuronas no se proyectan directamente sobre la médula espinal. Parece que existe una conexión excitadora entre los EPA y el NRM. El transmisor usado por estas neuronas no se conoce por el momento, pero podría ser el glutamato, el aspartato o la neurotensina. De ahí que las neuronas del NRM representen una de las mayores proyecciones

descendentes dirigida hacia las astas posteriores de la médula vía cordón posterolateral.

Dentro de las astas posteriores la mayor concentración de terminales originadas en el NRM reciben impulsos sensitivos nociceptivos. Además la estimulación eléctrica directa del RNM provoca una potente inhibición de las neuronas nociceptivas de las astas posteriores. Muchas de las neuronas del tronco encefálico que configuran esta proyección inhibitoria contienen 5-hidroxitriptamina (5-HT) como transmisor primario. En consecuencia los agentes farmacológicos que reducen la neurotransmisión medida por 5-HT atenúan la analgesia producida por la estimulación de la RGP o del NRM. Por el contrario, la aplicación intratecal directa de 5-HT produce una reducción acentuada de las respuestas a estímulos nocivos. Es posible que muchas de estas neuronas contengan también sustancia P; sin embargo, las implicaciones funcionales de la presencia de dos posibles transmisores dentro de estas neuronas no están por ahora muy claras.

A nivel de la médula espinal se desconoce todavía el mecanismo mediante el cual las neuronas de 5-HT inhiben la transmisión nociceptiva. Las terminales 5-HT vistas al microscopio electrónico, aparecen en su mayoría, o exclusivamente, sobre las neuronas de las astas posteriores y tiene pocos (si es que alguno) contactos directos con las terminales sensitivas. De ahí que la inhibición descendente de la transmisión nociceptiva probablemente esté mediada por acciones postsinápticas directas. La naloxona, un antagonista opiáceo, no contrarresta la analgesia producida por la administración intratecal de 5-HT. Por ello, uno de los componentes de la inhibición descendente originada en el NRM podría estar mediado por un circuito situado en las astas posteriores que no afectara a las neuronas opiáceas medulares y que fuera distinto del que se activa durante la inhibición segmentaria local.

Las neuronas de otras regiones medulares, tales como las del núcleo paragigantocelular, también emiten proyecciones a las astas posteriores, vía cordón posterolateral, e influyen sobre las células situadas a este nivel. Se desconocen los transmisores utilizados por la mayor parte de neuronas medulares 5-HT, pero cada día hay más pruebas de que las

neuronas noradrenérgicas descendentes pueden desempeñar un papel importante en la inhibición de las entradas de impulsos sensitivos a las neuronas de las astas posteriores. Por otra parte, tal como cabía esperar, existen varias neuronas que contienen péptidos presentes en otros sistemas descendentes que desembocan en el asta posterior superficial.

Conclusión

Los estudios hasta ahora señalados sugieren la existencia de dos sistemas funcionales principales en el SNC responsables de la regulación de la transmisión de información nociceptiva a las sinapsis aferentes de la médula espinal. las interneuronas de las astas posteriores algunas de las cuales contienen péptidos opiáceos, pueden inhibir la transmisión sináptica entre las neuronas sensoriales sensitivas nociceptivas y las células de las astas posteriores por medio de mecanismos presinápticos y postsinápticos. Un segundo sistema descendente que se origina en la médula también puede inhibir la transmisión a nivel de los puntos nociceptivos de las astas posteriores. Estas neuronas descendentes representan el substrato anatómico de los estímulos productores de analgesia (EPA) y de las acciones analgésicas supraspinales de los opiáceos. Sin embargo, nuestros conocimientos son escasos acerca de los mecanismos fisiológicos que conducen a la activación de ambos sistemas.

Los progresos habidos en definir los transmisores químicos usados por las neuronas en las vías del dolor han sido muy rápidos. En los próximos años se podrán rellenar algunos de los grandes huecos existentes en nuestro conocimiento actual de cada uno de los transmisores y de las interacciones neuronales en la médula espinal y en los niveles supraspinales. Sin embargo, los avances en las investigaciones básicas han proporcionado ya algunas aplicaciones terapéuticas prometedoras. El efecto analgésico de los opiáceos intratecales se utiliza actualmente en determinados síndromes dolorosos. El objetivo de estos estudios es el de mantener el efecto analgésico de los opiáceos mientras se eliminan determinados efectos secundarios, como la depresión respiratoria. Y a largo plazo, el desarrollo de antagonistas frente a los nuevos transmisores

liberados por las neuronas sensitivas nociceptivas que se vayan identificando ofrecerá una alternativa para el diseño de analgésicos no opiáceos potentes selectivos.

Esquizofrenia

La correlación de los estudios genéticos con las descripciones clínicas han contribuido, con cierto éxito, a la caracterización de los distintos subtipos de esquizofrenia. Los estudios en familias y en los gemelos indican que existe una fuerte carga genética en lo referente a la susceptibilidad de contraer la forma "clásica" de la esquizofrenia. Los esquizofrénicos clásicos poseen pocos antecedentes patológicos, se alejan de su entorno y presentan síntomas "negativos" de empobrecimiento afectivo y comportamiento cognoscitivo, así como escasas alucinaciones y delirios. Por contra, en los pacientes "esquizofreniformes" suelen existir antecedentes patológicos importantes, el trastorno se inicia de forma aguda, con alucinaciones importantes y delirios notables, y el pronóstico es más favorable. Los pacientes esquizofreniformes refieren a menudo una historia familiar de trastornos afectivos, pero excepcionalmente de esquizofrenia.

La subclasificación de la esquizofrenia es de gran importancia cuando se pretenden investigar marcadores biológicos, dado que si los distintos subtipos tienen diferentes etiologías podría omitirse alguna anomalía biológica al estudiar el conjunto de la población esquizofrénica.

Cambios cerebrales estructurales

Las pruebas indirectas que relacionan la existencia de posibles marcadores biológicos con los distintos subtipos de esquizofrenia provienen de estudios sobre atrofas cerebrales. A través de la neumoencefalografía se obtuvieron por primera vez pruebas consistentes de que en la esquizofrenia existía un agrandamiento de los ventrículos. Los pacientes con deterioro psicológico presentaban con mayor frecuencia anomalías ventriculares. Sin embargo, es muy difícil establecer controles adecuados

y reunir muestras de gran tamaño, pues la neumoencefalografía es un técnica invasiva. la tomografía axial computerizada (TC) ha facilitado enormemente esta tarea. En 1976, Crow observó por medio de la TC la presencia de crecimiento ventricular en los esquizofrénicos. Se constató asimismo una correlación positiva entre el aumento del tamaño ventricular y el grado de alteración cognitiva. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente por otros autores, quienes constataron también antecedentes patológicos más graves y signos neurológicos más "suaves" en los pacientes con ventrículos agrandados. No obstante, el hecho de que en algunos estudios no se llegara a las mismas conclusiones y de que se observara un agrandamiento ventricular similar en los maníacos obliga a considerar con precaución las conclusiones finales al respecto.

Se han descartado ciertos artefactos que podrán incidir sobre los resultados obtenidos. Por ejemplo, el crecimiento ventricular no puede ser atribuido únicamente a los medicamentos neurolépticos, ni tampoco se correlaciona con antecedentes de traumatismos craneoencefálicos. Sin embargo, cualquiera que haya visitado un hospital psiquiátrico se habrá dado cuenta de la diversidad de comportamiento que asumen los esquizofrénicos, quienes llegan incluso a golpearse la cabeza contra la pared. Dado que se ha descrito crecimiento de los ventrículos cerebrales en pacientes como alcohólicos crónicos y drogadictos, individuos que abusan de su cuerpo y de su cerebro, cabría pensar que la asociación entre el crecimiento ventricular y las formas crónicas de esquizofrenia se relaciona en realidad con un autoabuso prolongado de determinados hábitos, como el dietético, de sueño y físico.

Los estudios prospectivos pueden aportar nueva luz acerca de la relación del crecimiento ventricular con otras posibles fuentes de artefactos. Por ejemplo Mednick, Schylsinger y otros han estudiado longitudinalmente desde 1962 a los hijos de varias madres esquizofrénicas graves. Con los años, algunos adquirieron trastornos que podrían adscribirse dentro del espectro de la esquizofrenia mientras que otros no lo hicieron. Los esquizofrénicos potenciales podían ser identificados por distintos rasgos desde su más tierna infancia. Había niños pequeños con actitudes pasivas y escasa atención; tenían dificultades interpersonales en

la escuela, se molestaban con las críticas, eran explosivos y mostraban escaso control afectivo; a la edad de quince años ya presentaban alteraciones cognitivas francas y relaciones emocionales defectuosas. Habría sido deseable que el estudio se hubiera completado con una evaluación de los marcadores biológicos. ¿Pueden las anomalías ventriculares u otros marcadores putativos distinguir a estos individuos a una edad temprana?.

Dopamina y esquizofrenia

Aun cuando han sido muchos los fármacos que se han estudiado y probado en la esquizofrenia, sólo unos cuantos han demostrado su efectividad. Los neurolépticos, incluyendo fenotiacinas y butirofenonas, no curan de forma definitiva la esquizofrenia pero pueden mejorar notablemente los síntomas, tanto en los casos crónicos como en los agudos. Se piensa que inciden sobre los síntomas fundamentales del proceso, incluyendo los trastornos del pensamiento, a pesar de que algunos de los síntomas negativos de los esquizofrénicos crónicos más graves no responden a los neurolépticos.

Los neurolépticos inciden sobre un amplio espectro de sistemas bioquímicos que incluyen la síntesis proteica, el metabolismo del DNA y prácticamente todos los sistemas de neurotransmisores evaluados. ¿Como puede distinguirse los efectos que depende exclusivamente de las acciones terapéuticas de aquellos que son independientes de ellas?. La observación de que la mayoría de los neurolépticos usados clínicamente tiene una capacidad relativa para ejercer efectos bioquímicos particulares y mejorar la sintomatología, ha constituido uno de los grandes éxitos en este campo de estudio.

Carlsson y Lindquist observaron un aumento de los metabolitos de la dopamina condicionado por los neurolépticos según su actividad clínica, hecho que sugería la presencia de un incremento del metabolismo dopamínico. En consecuencia, propusieron que dicho incremento tendría lugar por un mecanismo de retroalimentación secundario al bloqueo de los receptores dopamínicos, postsinápticos. Esta hipótesis no pudo ser

evaluada correctamente, pues en aquel momento no era posible estudiar correctamente los receptores dopamínicos. Cuando se identificó una denilato ciclasa sensible a la dopamina y relacionada con los receptores dopamínicos, se observó que las fenotiacinas bloqueaban sus efectos, pero que las butirofenonas, neurolépticos mucho más potentes, mostraban escasa actividad en este sentido lo que sugería que el bloqueo de los receptores dopamínicos no estaba relacionado con la actividad terapéutica de los neurolépticos. Sin embargo, la adenilato ciclasa sensible a la dopamina se corresponde tan sólo con un subtipo de receptor dopamínico, designado como D_1 . El segundo subtipo D_2 puede ser marcado selectivamente mediante técnicas apropiadas, con derivado de la butirofenona, tales como el H-haloperidol y el H-espiroperidol. La capacidad relativa de los neurolépticos para bloquear los receptores D_2 se correlaciona muy estrechamente con sus actividades clínicas relativas.

Los neurolépticos bloquean otros receptores. El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos es responsable del desencadenamiento de efectos secundarios extrapiramidales, mientras que a su actividad bloqueadora alfaadrenérgica deben atribuirse sus acciones sedantes e hipotensoras. La mayoría de neurolépticos son bloqueadores relativamente potentes de los receptores serotoninínicos, y H_1 histamínicos (en realidad la clorpromacina se desarrolló como un antihistamínico). Aun cuando muchos neurolépticos son tan potentes bloqueando los receptores dopamínicos como estos últimos receptores, sus actividades terapéuticas no se correlacionan con su afinidad para los receptores alfaadrenérgicos, serotoninérgicos y H_1 histamínicos, lo que realza la especificidad y selectividad de las acciones sobre los receptores dopamínicos D_2 .

Noradrenalina y monoaminoxidasa

Los fármacos neurolépticos bloquean tanto los receptores noradrenalínicos como los dopamínicos, aunque su bloqueo de los receptores alfa y beta adrenérgicos no se correlaciona con las acciones esquizofrénicas de la totalidad de los neurolépticos. Sin embargo, algunos

neurolépticos, cómo la clozapina, son bloqueadores dopamínicos débiles, pudiendo ser más importantes desde el punto de vista terapéutico por sus acciones como antagonistas alfaadrenérgicos. Se han descrito alteraciones de los niveles de noradrenalina en los cerebros y líquido cefalorraquídeo de los esquizofrénicos, aún cuando nunca han sido muy importantes ni confirmados de forma definitiva. En base a las distintas acciones que ejerce la clonidina en los esquizofrénicos y en los controles, también se ha sugerido la existencia de anomalías en la regulación adrenérgica. La clonidina actúa sobre las terminales nerviosas noradrenalínicas como un antagonista de los receptores alfa-2, inhibiendo la liberación de noradrenalina y condicionando una disminución de los niveles plasmáticos del 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), un metabolito de la noradrenalina. La clonidina conduce a una mejor producción de MHPG en los esquizofrénicos que en los controles. En un estudio preliminar, la clonidina demostró ser tan efectiva como los neurolépticos para mejorar los síntomas esquizofrénicos.

La monoaminoxidasa (MAO) degrada todas las aminas biológicas, incluyendo la dopamina, noradrenalina y serotonina. Puede ser valorada en las plaquetas y, así ha sido estudiada extensamente en los pacientes psiquiátricos. En los estudios de Wyatt, Murphy y otros, que no todos los grupos han sido capaces de confirmar, se describen niveles bajos de MAO en las plaquetas de los esquizofrénicos. Sin embargo la especificidad de este hallazgo quedó poco clara, dado que también los pacientes depresivos mostraban cambios similares. El tratamiento neuroléptico reduce la actividad MAO en el hombre. Los neurolépticos no son por si mismos inhibidores potentes de la MAO. Probablemente los efectos farmacológicos puedan derivar de variaciones en las subpoblaciones de plaquetas. Las plaquetas más viejas tienen una actividad MAO más baja que las jóvenes; la disminución del metabolismo plaquetario podría disminuir la actividad MAO. Las influencias neuroendocrinas, como las ejercidas sobre el eje hipofiso-suprarrenal, afectan a las células sanguíneas circulantes y tanto los neurolépticos como los antidepresivos tienen acciones endocrinas muy acusadas. Tales efectos podrían explicar las alteraciones de la MAO plaquetaria tanto en los esquizofrénicos como en los pacientes depresivos.

Incluso en los individuos no sometidos a terapia farmacológica, los cambios neuroendocrinos relacionados con el estrés podrían alterar la MAO plaquetaria. Ello explicaría las observaciones constatadas en los controles normales, entre los que los individuos con mayores problemas emocionales tenían una actividad MAO plaquetaria más baja. Efectos neuroendocrinos similares podrían estar involucrados en la disminución aparente selectiva de la actividad MAO plaquetaria de los esquizofrénicos paranoides.

Conclusión

Se ha valorado el papel que pueden desempeñar diversos sistemas de neurotransmisores en la esquizofrenia. Las observaciones más consistentes se relacionan con la influencia de los fármacos que regulan el sistema dopamínico. Sin embargo, no se han demostrado anomalías incuestionables de dichos sistemas en los cerebros de los pacientes esquizofrénicos. Aun cuando los síntomas esquizofrénicos puedan mejorar o agravarse aumentando o disminuyendo la actividad dopaminérgica, ello no implica que la raíz de la enfermedad resida en una anomalía de los sistemas dopamínicos. Las alteraciones fundamentales tal vez se sitúen en sistemas distintos, conectados de alguna manera con las neuronas dopamínicas. No obstante, las investigaciones en este campo han sido fructíferas especialmente en lo que al desarrollo de nuevos fármacos se refiere. Cabe esperar que este tipo de investigaciones, realizadas con los sistemas de neurotransmisores más recientemente descubiertos, siga siendo igualmente productivo y que demuestre definitivamente cuales son las anomalías que acontecen en la esquizofrenia.