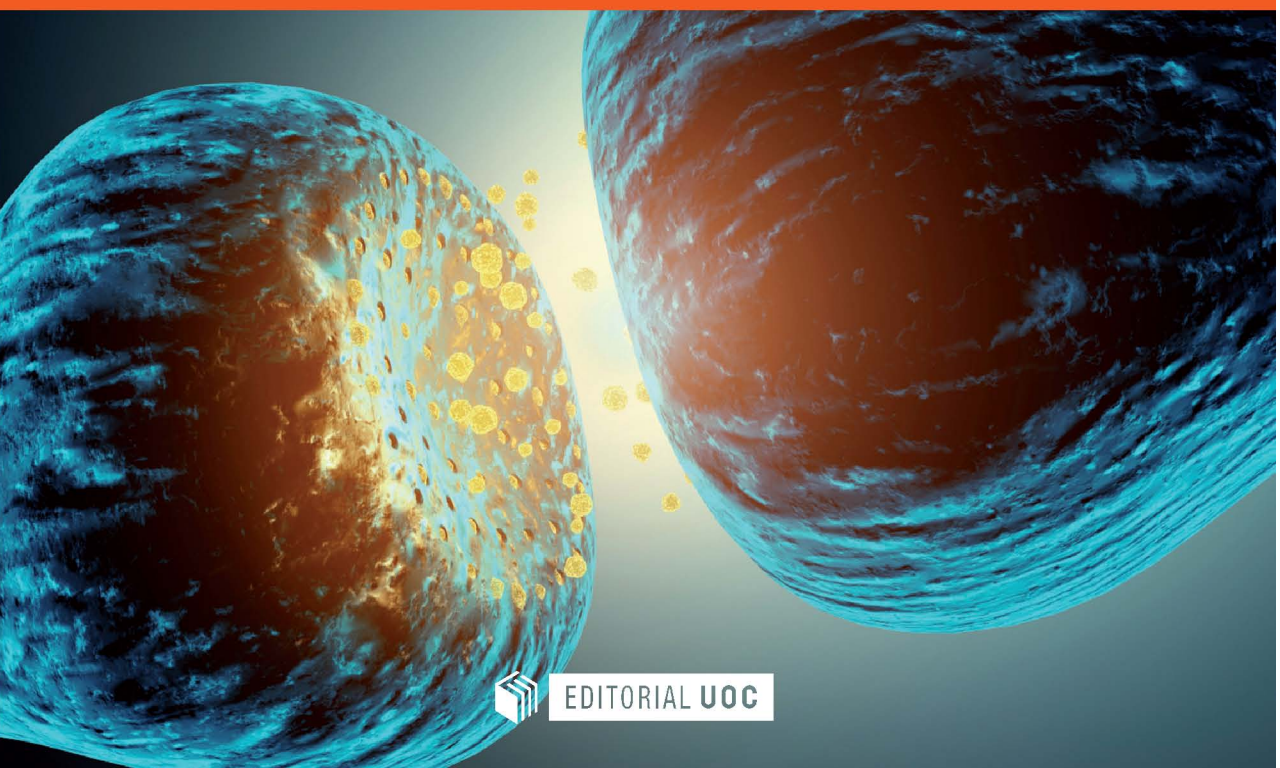


PSICOLOGÍA

# FARMACOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

FERRAN BALADA, CRISTINA MÁRQUEZ, ROSER NADAL,  
DIEGO REDOLAR, JORDI SILVESTRE



EDITORIAL UOC

# **Farmacología y endocrinología del comportamiento**

# **Farmacología y endocrinología del comportamiento**

Ferran Balada Nicolau  
Cristina Márquez Vega  
Roser Nadal Alemany  
Diego Redolar Ripoll  
Jordi Silvestre Soto



Diseño de la colección: Editorial UOC

Primera edición en lengua castellana: mayo 2012

© Ferran Balada Nicolau, Cristina Márquez Vega, Roser Nadal Alemany, Diego Redolar Ripoll,  
Jordi Silvestre Soto, del texto

© Imagen de la portada: Istockphoto

© Editorial UOC, de esta edición  
Rambla del Poblenou 156, 08018 Barcelona  
[www.editorialuoc.com](http://www.editorialuoc.com)

Realización editorial: Carrera Escartín, S.L.

Impresión:

ISBN: 978-84-9788-424-2

Depósito legal B. 15.903-2012

*Ninguna parte de esta publicación, incluyendo el diseño general y el de la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni a través de ningún medio, ya sea electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación, de fotocopia o por otros métodos sin la previa autorización por escrito de los titulares del copyright.*

**Diego Redolar Ripoll (coordinador)**

Licenciado en Psicología, máster en Neurociencia y en Estadística, y doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Actualmente es profesor agregado de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC) y profesor asociado de la UAB. Su actividad investigadora se ha centrado en el estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria, y su modulación y potenciación mediante los sistemas neurales del refuerzo; y en el estudio de la recuperación de déficits cognitivos. Actualmente es codirector del programa de investigación Cognitive Neuroscience and Information Technology, en The Internet Interdisciplinary Institute (IN3).

**Ferran Balada Nicolau**

Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Actualmente es profesor titular del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la UAB.

**Cristina Márquez Vega**

Licenciada en Psicología, máster en Neurociencia y doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Actualmente es profesora del departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Facultad de Psicología de la UAB.

**Roser Nadal Alemany**

Licenciada en Psicología y doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Actualmente es profesora titular del departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Facultad de Psicología de la UAB.

**Jordi Silvestre Soto**

Psicofarmacólogo. Doctor en Psicología (Neurociencias) por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Jefe de contenidos de Farmacología Experimental en Prous Science-ThomsonReuters. Asesor y coordinador científico para varias empresas del sector de las Biociencias. Profesor asociado de Psicobiología en la Facultad de Psicología de la UAB y profesor consultor en el área de Psicobiología de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC).

# Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	13
---------------------------	----

## **Capítulo I. Concepto y principios generales**

*Roser Nadal Alemany y Jordi Silvestre Soto*

<b>1. Introducción</b> .....	17
1.1. Concepto de farmacología del comportamiento .....	17
<b>2. Conceptos básicos de farmacocinética</b> .....	21
2.1. ¿Qué es la farmacocinética? .....	21
2.2. Vías de administración de los psicofármacos .....	22
2.3. Absorción y distribución .....	24
2.4. Metabolismo .....	25
2.5. Excreción .....	27
<b>3. Conceptos básicos de farmacodinámica</b> .....	27
3.1. Conceptos básicos de farmacodinámica I .....	27
3.2. Conceptos básicos de farmacodinámica II .....	36
<b>4. Factores que modifican la respuesta a los psicofármacos</b> .....	42
4.1. Factores que modifican la respuesta a los psicofármacos I .....	42
4.2. Factores que modifican la respuesta a los psicofármacos II .....	45
<b>5. Desarrollo de un nuevo psicofármaco</b> .....	51
5.1. Fases en la evolución de un psicofármaco I: modelos animales preclínicos .....	51
5.2. Fases en la evolución de un psicofármaco II: estudios clínicos ...	55
<b>6. Resumen de la neuroquímica del sistema nervioso central</b> .....	57
6.1. Resumen de los principales neurotransmisores .....	57

## **Capítulo II. Bases moleculares de la comunicación química**

*Ferran Balada Nicolau*

<b>1. Introducción</b> .....	73
<b>2. Moléculas de comunicación química</b> .....	75
2.1. Ligandos no peptídicos .....	75
2.2. Ligandos peptídicos .....	77
<b>3. Transducción de señales en el interior celular</b> .....	79

<b>4. Receptores celulares</b> .....	80
4.1. Receptores de membrana .....	80
4.2. Receptores intracelulares .....	95
<b>5. Aspectos comunes en las vías de señalización</b> .....	97
<b>6. Respuestas celulares</b> .....	100
6.1. Cambios en la expresión génica .....	101

### **Capítulo III. Tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos: antipsicóticos**

*Jordi Silvestre Soto*

<b>Introducción</b> .....	107
<b>1. Bases biológicas de los trastornos psicóticos y de la esquizofrenia</b> .....	109
1.1. Etiología y factores de riesgo .....	109
1.2. Hipótesis del neurodesarrollo anormal .....	112
<b>2. Patofisiología de la esquizofrenia: neuroanatomía y neuroquímica</b> .....	115
2.1. Neuroanatomía y neurocitología .....	115
2.2. Neuroquímica de la esquizofrenia: sistemas de neurotransmisión .....	117
<b>3. Tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos</b> .....	139
3.1. Antipsicóticos .....	139
3.2. Farmacología de los antipsicóticos .....	155
<b>4. Estrategias futuras en el diseño de fármacos antipsicóticos</b> .....	178
4.1. Agentes dopaminérgicos .....	178
4.2. Antagonistas de los receptores NK3 taquiquinínicos .....	178
4.3. Agentes serotoninérgicos .....	179
4.4. Agentes glutamatérgicos .....	179
4.5. Moduladores de los receptores sigma ( $\sigma$ ) .....	180
4.6. Moduladores del sistema cannabinoide .....	181
4.7. Otros .....	181
<b>5. Modelos animales para la evaluación de fármacos antipsicóticos</b> .....	182
5.1. Pruebas de efectividad sobre la sintomatología positiva .....	184
5.2. Pruebas de efectividad sobre la sintomatología negativa .....	186
5.3. Pruebas de efectividad sobre la sintomatología cognitiva .....	188
5.4. Pruebas de efectividad en la esquizofrenia resistente al tratamiento .....	188

5.5. Pruebas para evaluar el riesgo de efectos adversos EPS .....	189
5.6. Pruebas neurofisiológicas .....	191

## **Capítulo IV. Psicofarmacología de los trastornos del estado de ánimo**

*Cristina Márquez Vega*

<b>1. Introducción</b> .....	193
1.1. Introducción a los trastornos del estado de ánimo .....	193
<b>2. Bases neurobiológicas de los trastornos del estado de ánimo</b> .....	195
2.1. Bases genéticas .....	196
2.2. Bases neuroendocrinológicas .....	197
2.3. Bases neuroquímicas .....	202
2.4. Neuroimagen .....	209
2.5. Conclusión general .....	211
<b>3. Modelos animales para el estudio de los trastornos del estado de ánimo</b> .....	212
3.1. Modelos animales de los trastornos del estado de ánimo .....	212
3.2. Modelos animales de depresión .....	214
<b>4. Antidepresivos clásicos</b> .....	221
4.1. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) .....	221
4.2. Antidepresivos tricíclicos (ATC) .....	224
<b>5. Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y de NA</b> .....	227
5.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) .....	227
5.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN) ..	233
<b>6. Nuevos antidepresivos</b> .....	235
6.1. Antecedentes históricos .....	235
6.2. Bloqueantes de la recaptación de NA y de DA (IRND) .....	236
6.3. Bloqueadores de la recaptación de 5-HT y NA (IRSN): venlafaxina .....	237
6.4. Antagonistas de los receptores 5-HT <sub>2</sub> / inhibidores de la recaptación de 5-HT (ASIR) .....	239
6.5. Mirtazapina .....	240
<b>7. Eutimizantes</b> .....	241
7.1. Las sales de litio .....	241
7.2. Alternativas al litio .....	244



## Capítulo V. Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de ansiedad

*Diego Redolar Ripoll*

<b>1. Ansiedad y trastornos de ansiedad</b> .....	247
1.1. Aspectos biológicos de trastornos específicos .....	247
1.2. Neuroquímica de la ansiedad .....	257
1.3. Modelos animales de ansiedad .....	263
1.4. Historia de los agentes ansiolíticos .....	276
<b>2. Benzodiacepinas</b> .....	285
2.1. Estructura, perfil farmacológico y farmacocinética .....	285
2.2. Mecanismo de acción .....	290
2.3. Efectos secundarios, interacciones farmacológicas e indicaciones .....	298
<b>3. Sedantes, agentes hipnóticos, anticonvulsivantes y otras sustancias de naturaleza ansiolítica</b> .....	300
3.1. Barbitúricos y meprobamato .....	300
3.2. Azaspirodecanodionas .....	302
3.3. Ansiolíticos noradrenérgicos .....	304
3.4. Antidepresivos, antihistamínicos y otras sustancias .....	305
3.5. Agentes antiepilépticos y anticonvulsivantes .....	307
<b>4. Tratamiento farmacológico de la ansiedad</b> .....	310
4.1. Ataques de pánico .....	310
4.2. Fobia social .....	312
4.3. PTSD .....	313
4.4. Ansiedad generalizada .....	314
4.5. TOC .....	315
4.6. Tratamiento farmacológico del insomnio .....	316

## Capítulo VI. Fundamentos de endocrinología

*Ferran Balada Nicolau*

<b>1. Introducción</b> .....	321
<b>2. Características generales de las hormonas</b> .....	324
2.1. Secreción hormonal .....	326
2.2. Transporte hormonal .....	333
2.3. Acción celular, degradación y excreción hormonal y transformación periférica .....	334

<b>3. Glándulas del sistema endocrino</b> .....	335
3.1. Hipotálamo .....	336
3.2. Hipófisis .....	340
3.3. Glándula tiroidea .....	351
3.4. Glándula paratiroidea .....	358
3.5. Glándulas suprarrenales .....	361
3.6. Gónadas .....	372
3.7. Páncreas endocrino .....	380
3.8. Otros tejidos con actividad endocrina .....	385
<b>4. Disrupción endocrina</b> .....	392

## **Capítulo VII. Interacciones entre el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario**

*Diego Redolar Ripoll*

<b>1. Introducción</b> .....	395
1.1. Control epigenético de la conducta y la cognición: modificaciones y niveles de la expresión genética .....	396
<b>2. Sistema inmunitario</b> .....	407
2.1. Tipos de respuesta inmunitaria .....	408
2.2. Inmunidad innata .....	410
2.3. Inmunidad adaptativa .....	416
<b>3. Psiconeuroinmunología</b> .....	424
3.1. Sistema neuroendocrino, sistema inmunitario y regulación de la conducta .....	425
<b>4. Estrés y sistema inmunitario</b> .....	431
4.1. ¿Qué es el estrés? .....	431
4.2. Inhibición del sistema inmunitario ante el estrés .....	442
4.3. Estrés y sistema inmune .....	465
<b>5. Sistema inmunitario y elección de la pareja</b> .....	469
5.1. Olor y complejo principal de histocompatibilidad .....	470
 <b>Glosario</b> .....	 475
 <b>Bibliografía</b> .....	 497

## Abreviaturas

El criterio que se ha seguido para estas abreviaturas es utilizar las más habituales en el campo de las neurociencias. Las que se refieren a términos relacionados con investigación básica, más específicos, las hemos conservado en inglés, ya que así salen en los manuales y artículos especializados. En cambio, las de carácter más clínico, en general, las hemos dejado en español. No están citadas en este apartado las abreviaturas que aparecen muy poco en el texto, las cuales ya están explicadas en el núcleo correspondiente.

5-HIAA: ácido 5-hidroxi-indolacético	-5-metil-4-isoxazol propiónico
5-HT: serotonina o 5-hidroxitriptamina	AMP <sub>c</sub> : adenosinamonomofosfato cíclico
5-HT <sub>2</sub> : receptor de serotonina tipo 2	ASIR: antagonistas de los receptores 5-HT <sub>2</sub> / inhibidores de la recaptación de la 5-HT
6-OHDA: 6-hidroxidopamina	BLA: amígdala basolateral
3-MTA: 3-metoxitiramina	ATC: antidepresivo tricíclico
ACh: acetilcolina	BDNF: factor neurotrófico derivado del encéfalo
AChE: acetilcolinesterasa	BHE: barrera hematoencefálica
ACTH: hormona adenocorticotropa	CCa: Corteza cingulada anterior
ADH: alcohol deshidrogenasa	CCK: colecistoquinina
ADHD: déficit de atención con hiperactividad	CeN: núcleo central de la amígdala
AEIC: autoestimulación eléctrica intracraneal	ChAT: colinaacetiltransferasa
AINE: antiinflamatorio no esteroide	COMT: catecol-O-metil-transferasa
ALDH: aldehído deshidrogenasa	COX: ciclooxigenasa
AMPA: ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi	CPP: condicionamiento de la preferencia por un lugar
	CREB: proteína que se une al elemento de respuesta al AMPc del DNA

---

CRF: factor liberador de la corticotropina (también denominada hormona liberadora de corticotropina)	G <sub>s</sub> : proteína G acoplada positivamente a la enzima adenilato ciclasa
DA: dopamina	HLA: antígeno de leucocito humano
DAG: diacilglicerol	HMPG: 3-hidroxi-4-metoxi-fenil glicol
DISC1: Gen Disrupted in Schizophrenia-1	HPA: eje hipotálamohipofisoadrenal
DM: núcleo Dorsomedial del tálamo	HPT: eje hipotálamohipofisotiroidal
DNA: ácido desoxiribonucleico	HVA: ácido homovanílico
DLP: depresión a largo plazo	i. c.: vía intracerebral
DOI: (2,5)-dimetoxi-4-yodoanfetamina	IC <sub>50</sub> : concentración inhibidora 50
ED <sub>50</sub> (o EC <sub>50</sub> ): dosis o concentración eficaz 50	i. c. v.: vía intracerebroventricular
EPS: efectos adversos de tipo extrapiramidal, extrapyramidal <i>side-effects</i>	i. m.: vía intramuscular
GABA: ácido $\gamma$ -aminobutírico	IMAO: inhibidor de la enzima monoaminoxidasa
GAD: descarboxilasa del ácido glutámico; o glutamato descarboxilasa	i. p.: vía intraperitoneal
Gi/o: proteína G acoplada negativamente a la enzima adenilato ciclasa	IP3: inositol trifosfato
GLU: glutamato	IRMA: inhibidores reversibles de la MAOA
GMP <sub>c</sub> : guanosinamonofosfato cíclico	IRN: inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina
G <sub>q/11</sub> : proteína G acoplada positivamente a la enzima fosfolipasa C	IRND: inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina
	IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina
	ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
	i. v.: vía intravenosa

---

Kd: constante de disociación	NMS: síndrome maligno neuroléptico, <i>neuroleptic malign syndrome</i>
Ki: constante de inhibición LC: locus coeruleus	NPY: neuropéptido Y NT: neurotensina PCP: fenciclidina
LCR: líquido cefalorraquídeo	PET: tomografía de emisión de positrones
LD <sub>50</sub> : dosis letal 50	PFC: corteza prefrontal
LSD: dietil amida del ácido lisérgico	PKA: proteincinasa A
LTD: depresión sináptica a largo plazo	PKC: proteincinasa C
LTP: potenciación sináptica a largo plazo	PLA2: fosfolipasa A2
MAO: monoaminoxidasa	PLC: fosfolipasa C
MAPK: proteincinasa activada por mitógenos	PLP: potenciación a largo plazo
MDMA: (+/-)-3,4-metilenedioxi- metanfetamina (éxtasis)	POMC: preopiomelanocortina
MEOS: sistema microsomal de oxidación del etanol	PP: proteínas plasmáticas
MHPG: 3-metoxi-4-hidroxi fenetilenglicol	PPI: inhibición de la respuesta inducida por un prepulso, pre-pulse inhibition
NA: noradrenalina	PTSD: trastorno de estrés postraumático
NBM: núcleo basal magnocelular	PV: pálido ventral
NCST: núcleo de la cama de la estría terminal	QTL: <i>quantitative trait loci</i>
NGF: factor neural del crecimiento	RNA: ácido ribonucleico
NMDA: N-metil-D-aspartato	SAR: relaciones entre la estructura y la actividad
	s. c.: vía subcutánea

SMC: sistema dopaminérgico  
mesocortical

SPECT: tomografía computada de emisión  
fotónica simple

SMCL: sistema dopaminérgico  
mesocorticolímbico (SML+SMC)

SSRI: inhibidor selectivo de la recaptación  
de serotonina

SML: sistema dopaminérgico  
mesolímbico

STT: somatostatina

SNA: sistema nervioso autónomo

THC:  $\Delta_9$ -tetrahidrocannabinol

SNE: sistema dopaminérgico  
negroestriado

TOC: trastorno obsesivocompulsivo

SNC: sistema nervioso central

TSH: hormona estimuladora de la tiroide

SNv: sustancia negra 'peus reticulata'

TRH: hormona liberadora de tiotropina

VTA: área tegmental ventral

## Capítulo I

# Conceptos y principios generales

## Conceptos fonamentales

*Roser Nadal Alemany y Jordi Silvestre Soto*

### 1. Introducción

#### 1.1. Concepto de farmacología del comportamiento

##### 1.1.1. *¿Cuál es el objeto de estudio de la farmacología del comportamiento?*

La farmacología del comportamiento o psicofarmacología estudia las acciones de los fármacos sobre el comportamiento y, por lo tanto, sobre el sistema nervioso central (SNC).

En realidad, la psicofarmacología estudia las **relaciones bidireccionales entre fármacos y conducta**, ya que no sólo está interesada en conocer los efectos de determinados psicofármacos sobre ciertos comportamientos, sino también cómo ciertas variables conductuales pueden variar el efecto de los psicofármacos.

##### **Psicofarmacología o neurofarmacología**

Algunos autores distinguen entre psicofarmacología y neurofarmacología, y otros hablan de neuropsicofarmacología, dependiendo de si el interés reside en estudiar principalmente el comportamiento (psicofarmacología propiamente dicha) o bien la acción directa sobre el SNC (neurofarmacología de manera estricta), pero en el estado actual de las neurociencias, la multidisciplinariedad de los estudios nos hace difícil establecer una división real entre las dos disciplinas.

La psicofarmacología también tiene como objetivos adicionales los dos siguientes:

- Descubrimiento de nuevos psicofármacos con más efectividad terapéutica y menos efectos secundarios.
- Estudio de los mecanismos de producción de trastornos del SNC como la drogadicción, las psicosis, los trastornos del estado de ánimo o los de ansiedad.

## Uso de psicofármacos

Es un error de interpretación en farmacología asumir que si un determinado trastorno responde terapéuticamente a la administración de un determinado fármaco que actúa sobre el sistema de neurotransmisor X, es porque aquel neurotransmisor X está implicado en la etiología del fenómeno. La acción sobre aquel neurotransmisor puede ser simplemente un paso intermedio en la cadena de acontecimientos neuroquímicos subyacentes al trastorno. De este modo, su acción terapéutica se hace sólo indirectamente.

La farmacología del comportamiento puede ser de tipo **experimental**, utilizando animales o a humanos como sujetos de experimentación, o **clínico**, centrada obviamente en humanos acotando la actividad terapéutica de los fármacos. Su metodología de estudio es compartida con el resto de la psicología, especialmente la psicobiología, las neurociencias y la farmacología.

### 1.1.2. Los psicofármacos

El término inglés *drug* incluye tanto lo que nosotros entendemos como sustancia con actividad terapéutica como lo que se entiende por **droga**, con propiedades adictivas y un uso recreativo, lúdico, no terapéutico. Evidentemente, no todas las sustancias que modifican el SNC tienen utilidades terapéuticas o son adictivas, otras pueden tener un uso simplemente experimental e, incluso, ser interesantes para descubrir los mecanismos de producción de muchas psicopatologías.

Un término también bastante utilizado que se utiliza como sinónimo de *psicofármaco* es el de **sustancia psicoactiva**.

Un psicofármaco es una sustancia administrada exógenamente que produce un efecto en el SNC y, por lo tanto, es capaz de modificar el comportamiento.

Los psicofármacos están entre las sustancias que más se recetan por todo el mundo y, si incluimos en este conjunto las drogas de abuso, nos daremos cuenta de la importancia de la psicofarmacología. Además, muchos de los fármacos que actúan sobre otros órganos del organismo tienen también unos potentes efectos en el SNC que se deben conocer.

Los fármacos son una potente herramienta de modificación del comportamiento y por este motivo pensamos que es muy importante para un psicólogo que estudie las principales familias de psicofármacos y sus principales efectos sobre el SNC.

Las sustancias preparadas para un uso terapéutico se denominan también **medicamentos** y constan de los elementos siguientes:

- **Principio activo.** Puede haber uno o varios. Es la sustancia con acción farmacológica o fármaco propiamente dicho.
- **Excipientes.** No tienen propiamente un efecto farmacológico y su función es la de dar apoyo al principio activo, permitir su estabilidad y facilitar su administración. Normalmente hacen que el fármaco se disuelva mejor, que tenga mejores propie-



dades organolépticas (mejor sabor u olor) o que llegue más fácilmente a su lugar de acción.

### 1.1.3. Farmacodinámica y farmacocinética

Dentro de la farmacología se debe distinguir entre la farmacodinámica, que estudia los **mecanismos de acción de los fármacos**, y la farmacocinética, que estudia los factores que determinan **la cantidad de fármaco presente en el lugar donde producirá el efecto a partir de la administración del fármaco en el organismo**.

Una pregunta clave que se tiene que formular un psicofarmacólogo es: ¿por qué una dosis de un psicofármaco determinado produce un efecto diferente según el individuo? Si la misma dosis produce concentraciones plasmáticas diferentes según el individuo, la respuesta es que el motivo de variación es farmacocinético. Si la misma concentración plasmática produce distintos efectos según el individuo, la fuente de variación es farmacodinámica.

### 1.1.4. Historia de la farmacología del comportamiento

El uso de sustancias psicoactivas se remonta a las civilizaciones babilónicas, egipcias y precolombinas, tanto con **usos lúdico-recreativos como terapéuticos**. Muchas veces, estas sustancias se han utilizado con **finés religioso ceremoniales**.

Se considera que el inicio de la psicofarmacología moderna se produjo en la **década de los cincuenta del siglo XX**, en la que se dieron distintos hitos que permitieron mejorar espectacularmente la calidad de vida de muchos pacientes psiquiátricos (véase Tabla I).

**Tabla I.** Hitos en el ámbito de la psicofarmacología moderna.

Fecha	Hito
1949	Descubrimiento de la acción antimaniaca de las sales de litio.
1952	Introducción clínica del antipsicótico clorpromazina.
1955-1958	Descubrimiento de los antidepresivos tipos IMAO y de los ATC.
1960	Introducción clínica del ansiolítico benzodiazepínico clordiazepóxido.

En esta etapa inicial, muchos de los descubrimientos de nuevos psicofármacos se hicieron por casualidad, lo que se denomina por *serendipity*. Posteriormente se introdujeron de manera progresiva modelos animales preclínicos que han ido permitiendo guiar la investigación siguiendo modelos teóricos. En los últimos años, los recientes avances de las neurociencias y de la biología molecular y la introducción de técnicas informáticas potentes han permitido que la psicofarmacología progrese espectacularmente. Iremos mencio-

nando los principales hitos históricos relacionados con los diferentes psicofármacos en los capítulos correspondientes.

### **1.1.5. Clasificación de los diferentes psicofármacos**

Se pueden hacer muchas clasificaciones siguiendo diferentes criterios, pero en la presente obra seguiremos la propuesta siguiente:

- Drogas adictivas:
  - Opioides (heroína y morfina).
  - Psicoestimulantes (cocaína, amfetamina, metanfetamina y cafeína).
  - Nicotina.
  - Etanol e inhalantes.
  - Derivados de la planta *Cannabis* (marihuana y hachís).
  - Alucinógenos (LSD, psilocibina y mescalina).
  - Drogas de diseño (PCP, ketamina y éxtasis).
- Antipsicóticos.
- Antidepresivos (IMAO, ATC y ISRS) y antimaníacos (o eutimizantes).
- Ansiolíticos, hipnóticos y anticonvulsivantes (benzodicepinas y barbitúricos).
- Otros psicofármacos, como los antiparkinsonianos, los potenciadores cognitivos y los analgésicos de acción central.

### **1.1.6. Fuentes de documentación en psicofarmacología**

Hay dos herramientas muy útiles de información general sobre los psicofármacos que son el índice Merck y el *Vademecum*.

#### **Catálogos comerciales**

Los catálogos comerciales de ciertas compañías químicas que suministran psicofármacos para investigación también suelen proporcionar información precisa de las características farmacológicas básicas de estas sustancias (podéis ver, por ejemplo, <http://www.sigmaaldrich.com/>).

El índice Merck nos da información detallada de diferentes fármacos, como el nombre químico, la estructura química, el nombre comercial, el peso molecular, los datos físicos como la solubilidad y una indicación de la utilidad terapéutica (en caso de que tenga). También menciona normalmente su principal mecanismo de acción y proporciona bibliografía de referencia del producto e información sobre si es una sustancia incluida en la lista de productos controlados por la legislación de Estados Unidos por su capacidad de generar adicción. A veces este índice también suministra otros datos farmacológicos muy útiles como la dosis letal 50 o LD50 en animales.

El *Vademecum* de productos farmacológicos está centrado en las sustancias con indicaciones terapéuticas. Permite buscar medicamentos por grupos farmacológicos, principios activos o indicaciones terapéuticas. Da referencias del nombre comercial, composición, mecanismo general de acción y características farmacocinéticas, rango de dosis terapéuticas, presentación farmacéutica, formas de administración, interacciones farmacológicas, efectos secundarios, contraindicaciones, uso en situaciones especiales (embarazo y lactancia), intoxicación y riesgo de adicción. También informa de si esta sustancia está incluida en alguna de las listas de sustancias psicotrópicas sujetas a fiscalización internacional.

## 2. Conceptos básicos de farmacocinética

### 2.1. ¿Qué es la farmacocinética?

La farmacocinética estudia **los cambios que el organismo produce en el fármaco después de ser administrado hasta que es eliminado**. El acrónimo ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) resume los diferentes procesos involucrados en la farmacocinética de un compuesto. Para resumir, un fármaco será absorbido desde su lugar de administración hasta llegar a la sangre, se distribuirá por el organismo hasta llegar a su lugar de acción y a otros tejidos, podrá ser metabolizado (principalmente por el hígado) y, en última instancia, será excretado (inalterado o metabolizado, principalmente por el riñón).

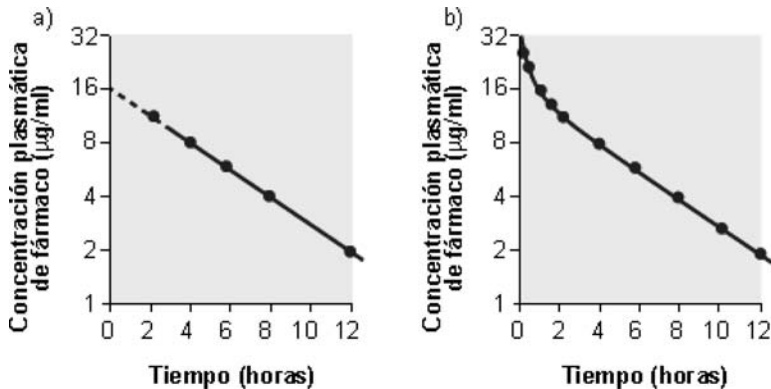
La farmacocinética se centra en el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

Todos los procesos que debe seguir un fármaco desde su administración, llegada al lugar de acción, hasta su eliminación, requieren el paso por membranas celulares. En el caso del psicofármaco, hasta llegar al lugar de acción, debe entrar en el SNC, con lo cual tendrá que **atravesar la BHE**.

Uno de los objetivos de la farmacocinética es estudiar la intensidad de los efectos del fármaco en función del tiempo para establecer de esta manera la dosis óptima y el intervalo entre dosis necesario para conseguir una máxima acción del fármaco en su lugar de actuación.

Por este motivo, se asume que la respuesta a un fármaco tiene relación con la cantidad de fármaco disponible en el lugar de acción, el cual, a su vez, tiene relación con la concentración plasmática de éste.

Por debajo de una concentración determinada, un fármaco no tendrá ningún efecto o bien su efecto será subterapéutico. Por encima de este rango terapéutico, el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer efectos secundarios de cierto grado.



**Figura 1.** Varios ejemplos de los cambios en las concentraciones plasmáticas de un fármaco a lo largo del tiempo.

La biodisponibilidad ( $F[\%]$ ) indica la proporción de la dosis administrada de un fármaco que alcanza su objetivo terapéutico. Esto es, el tejido en el que debe ejercer su acción.

En el caso de los animales de experimentación, se puede estudiar con relativa facilidad la concentración del fármaco en el SNC. En humanos, por motivos técnicos, habitualmente se estudian sólo las concentraciones plasmáticas; es decir, en el plasma sanguíneo (en lo que también se denomina *circulación sistémica* o *general*).

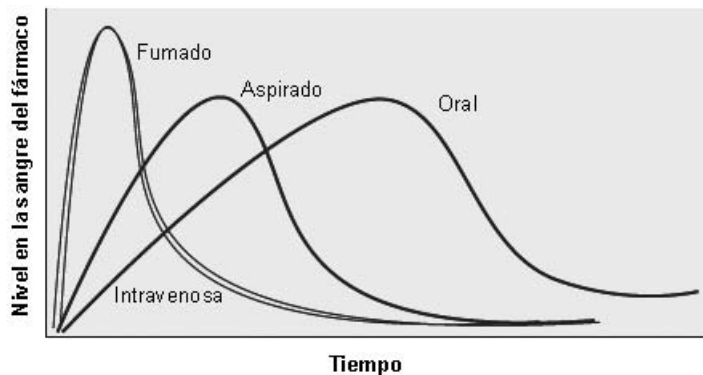
Dos medicamentos se consideran **bioequivalentes** cuando no presentan diferencias significativas en biodisponibilidad, y tienen el mismo principio activo, concentración y vías de administración idénticas.

## 2.2. Vías de administración de los psicofármacos

Según la vía de administración, el fármaco llegará antes a la circulación sanguínea general y de aquí al SNC. Además, según cómo se administre el fármaco se metabolizará más o menos, y llegará en una mayor o menor proporción al lugar de acción. Por lo tanto:

La farmacocinética está muy influida por la vía de administración utilizada.

Se distingue entre la administración **sistémica** y la **tópica**, y esta última es de un uso más limitado en psicofarmacología. Dentro de las vías sistémicas se puede diferenciar entre vía oral (o enteral), que es probablemente la más utilizada en humanos, y la parenteral.



**Figura 2.** Niveles sanguíneos de un fármaco conseguidos después de distintas vías de administración.

### 2.2.1. Vías enterales

La vía enteral más utilizada en humanos para la administración de psicofármacos con utilidad terapéutica es la vía oral (p. o., 'por vía oral'), ya que es la más cómoda y económica. Otras vías de administración, como la **sublingual** o la **rectal**, tienen una utilidad mucho más limitada en psicofarmacología. Ya que se necesita la colaboración del sujeto, la vía oral está muy limitada en animales de experimentación en los que se puede utilizar la **vía intragástrica** (directamente en el estómago con la ayuda de una cánula de inyección).

La vía oral no se puede utilizar en algunos fármacos que no se pueden absorber correctamente por sus características fisicoquímicas. Normalmente **esta vía comporta un inicio más lento de la acción del psicofármaco** con respecto a otras vías de administración.

### 2.2.2. Vías parenterales

Aquí se incluyen principalmente vías de administración que comportan una inyección del fármaco, como la vía intraperitoneal (i. p., directamente en la cavidad peritoneal), la subcutánea (s. c., bajo la piel), la intramuscular (i. m., dentro del músculo), la intravenosa (dentro de una vena, directamente en la circulación general), la intracerebroventricular (i. c. v., en el interior de los ventrículos cerebrales, en el LCR –Líquido Cefalo-Raquídeo)), intracerebral (i. c., dentro del SNC, directamente en una estructura cerebral) e intratecal o intrarraquídea (dentro del espacio subaracnoideo, directamente en el LCR).

Las vías intracerebroventricular e intracerebral están limitadas, en principio, por motivos éticos, a los animales de experimentación. Significan una alternativa para la adminis-

tración de sustancias que no pueden atravesar la BHE. Son útiles también para estudiar los mecanismos de acción de los psicofármacos. Con respecto a la vía intracerebroventricular, hay que recordar que el LCR de los ventrículos se distribuye libremente por todo el espacio extracelular que rodea las neuronas, si bien el fármaco se distribuirá especialmente en las zonas cerebrales próximas a la zona de inyección. En el caso de la intracerebral, los volúmenes de inyección tienen que ser pequeños para asegurar una acción específica sobre aquella área cerebral.

La vía de inyección intraperitoneal, si bien es muy utilizada en animales de experimentación, tiene un uso más restringido en humanos por el riesgo de infección que representa. Es una vía que permite que el fármaco penetre muy rápidamente en la circulación general, se absorbe muy bien. La vía intravenosa es la más rápida, ya que se introduce la sustancia directamente en la circulación general. Las inyecciones intramuscular y subcutánea suelen producir también efectos más rápidos que la vía oral. La vía subcutánea no se puede utilizar en casos en los que el fármaco es irritante.

Las vías de administración parenteral más utilizadas en humanos son la intravenosa, la intramuscular y la subcutánea.

### **2.2.3. Vías tópicas**

Se incluyen aquí vías de administración sobre superficies epiteliales como la piel, la mucosa nasal (vía intranasal), la córnea (vía intraocular) o la vagina. También se puede considerar la **inhalación** como una vía tópica.

Aunque en psicofarmacología tienen una importancia más limitada, en algunos casos pueden ser relevantes. Por ejemplo, ciertas drogas de abuso, como la cocaína, se pueden administrar intranasalmente y muchas se fuman (son inhaladas). También se pueden conseguir efectos psicoactivos con la administración tópica en la piel de ciertas sustancias. Por ejemplo, estudiaremos cómo se descubrieron accidentalmente los efectos del potente alucinógeno LSD después de que una pequeña cantidad de la sustancia entrara en contacto con la piel del químico que la estaba investigando.

## **2.3. Absorción y distribución**

La absorción es el paso del fármaco desde el lugar donde se ha administrado hasta el plasma sanguíneo. Después de su paso a la sangre, el fármaco se distribuye por los diferentes tejidos corporales, incluyendo su lugar de acción (el SNC en el caso de los psicofármacos). Por lo tanto, el proceso de absorción es importante en todos los casos excepto cuando se utilice la vía de administración intravenosa. Pocos minutos después de haberse absorbido, el fármaco se distribuye al corazón, el hígado, el riñón y el SNC (tejidos con

elevado flujo sanguíneo) y llega más lentamente a otros tejidos como el músculo, las vísceras, la piel y la grasa.

### **Volumen de distribución y vida media**

Uno de los parámetros farmacocinéticos que caracterizan el grado de distribución del fármaco por el organismo es el **volumen de distribución** ( $V_d$ [l/kg]). Los psicofármacos que tienen un elevado volumen de distribución necesitarán probablemente más dosis para conseguir un determinado efecto, porque después de ser administrados se distribuyen por una amplia zona del cuerpo, con lo cual llegan en menos cantidad al tejido diana (SNC en nuestro caso). Otros parámetros muy utilizados son los de  $C_{máx}$  y  $T_{máx}$ , que hacen referencia a la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) que se consigue del fármaco en cuestión, y que tienen relación, obviamente, con su grado de absorción y el tiempo en el que se consigue esta concentración máxima ( $T_{máx}$ ). Otro concepto relacionado es el de **vida-media** del fármaco o  $T_{1/2}$ , que sería el tiempo que necesita la concentración plasmática del fármaco para disminuir a la mitad.

Si un fármaco se une mucho a **proteínas plasmáticas**, tendrá un acceso más limitado a su lugar de acción, ya que sólo el fármaco libre se difunde a los tejidos, y también se metabolizará y excretará con lentitud. Otros parámetros fisicoquímicos, como la liposolubilidad del fármaco, serán críticos por su distribución y entrada en el SNC.

#### **2.3.1. Paso por la barrera hematoencefálica (BHE)**

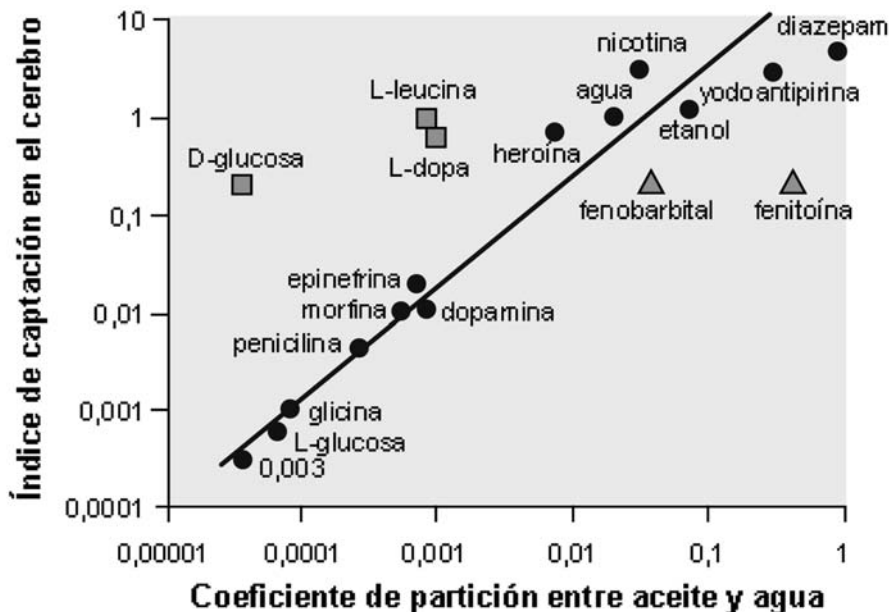
Sólo los fármacos liposolubles (que puedan atravesar por difusión simple todas las membranas celulares de naturaleza fundamentalmente lipídica, incluyendo las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos cerebrales) o que tengan sistemas de transporte especiales (difusión facilitada o transporte activo) entrarán en el SNC.

De hecho, hay una relación positiva entre la velocidad de entrada en el SNC y la **liposolubilidad** de las sustancias, con algunas excepciones derivadas de la unión de los fármacos a proteínas plasmáticas o bien de la existencia de mecanismos especiales de transporte (figura 3).

En definitiva, la distribución de un fármaco depende principalmente de su liposolubilidad y del grado de unión a proteínas plasmáticas.

### **2.4. Metabolismo**

El metabolismo o biotransformación de los fármacos es un mecanismo por el cual se modifica (normalmente se reduce) la actividad biológica del fármaco y se puede excretar más fácilmente del organismo.



**Figura 3.** Relación entre la entrada por la BHE (eje de las y) y la liposolubilidad de algunos psicofármacos (eje de las x). Las sustancias marcadas con un triángulo presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, mientras que las señaladas con un cuadrado tienen mecanismos de transporte especiales.

Normalmente, después de la metabolización se producen sustancias que por sus características físicas (por el grado de polaridad) se podrán excretar más fácilmente por el riñón.

Cuando se administra un fármaco por vía oral para pasar a la circulación sistémica tiene que atravesar primero la mucosa intestinal (se absorbe principalmente en el intestino delgado y no en el estómago), y posteriormente irá directamente al hígado, donde se producirá lo que se denomina **metabolismo de primer paso**. La metabolización de muchos psicofármacos se produce por diferentes enzimas hepáticas, entre las cuales hay que destacar el sistema del **citocromo P450**, formado por distintas familias enzimáticas que degradan muchos tipos diferentes de psicofármacos.

El metabolismo de primer paso es muy importante en el caso de la vía oral y también de la intraperitoneal. En otras vías de administración, aunque el fármaco también se lleve a metabolizar en el hígado, no lo será en primera instancia, de manera que podrá llegar más rápidamente y en más cantidad al SNC. La variabilidad individual en el metabolismo de primer paso hace que a veces los efectos de los fármacos por vía oral no sean demasiado predictibles.

En conclusión, el órgano más habitual de metabolismo –pero no el único es el hígado y el metabolismo se produce en el mismo mediante enzimas.

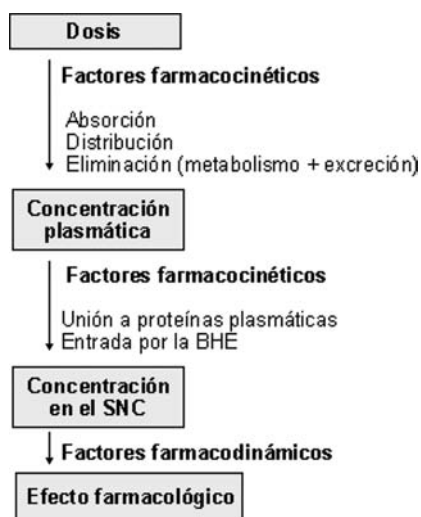


## 2.5. Excreción

Se pueden excretar los fármacos inalterados o bien metabolizados (el caso más habitual). El órgano más habitual de excreción –pero no el único es el riñón. Como estudiaremos posteriormente, hay diferentes factores que pueden modificar el metabolismo y la excreción de los fármacos y que se tienen que considerar a la hora de valorar sus efectos. Los procesos de metabolismo y excreción constituyen lo que se denomina **eliminación**.

La excreción del fármaco o sus metabolitos por el riñón es el último paso que hay que considerar en el estudio de su farmacocinética.

Para acabar este apartado, podemos resumir en el esquema siguiente todos los procesos que se producen desde que se administra una determinada dosis de un psicofármaco hasta que se consigue un determinado efecto terapéutico.



**Figura 4.** Esquema del proceso de administración/efecto terapéutico de un psicofármaco.

## 3. Conceptos básicos de farmacodinámica

### 3.1. Conceptos básicos de farmacodinámica I

Así como la farmacocinética explica las variaciones de la concentración del fármaco en función del tiempo, la farmacodinámica estudia **la relación entre la concentración de la droga y el efecto que ésta produce**. En este apartado se tratarán los mecanismos

más comunes asociados a los psicofármacos en el SNC, haciendo especial énfasis en la acción sobre los receptores neuronales.

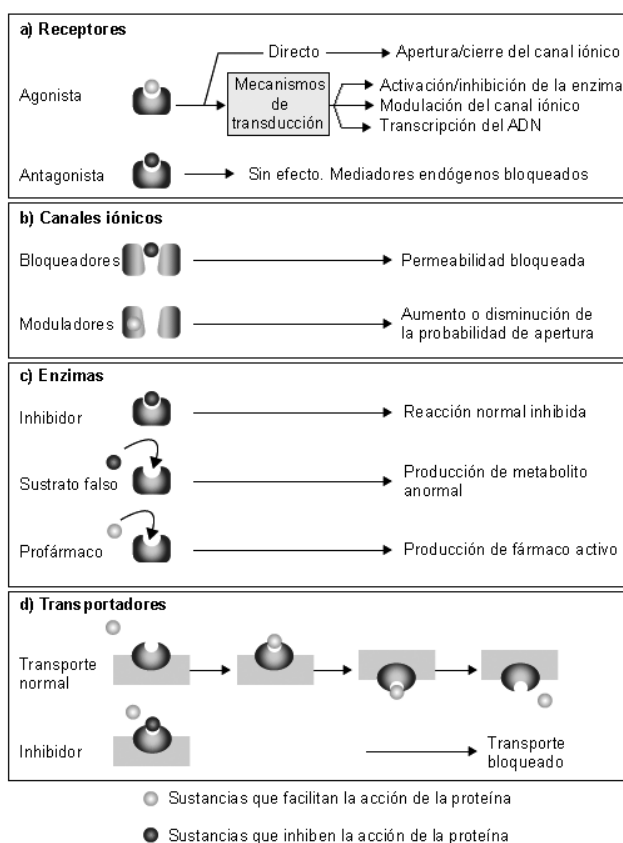
Se denomina *farmacodinámica* el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas o fármacos. En el caso de la psicofarmacología, se centra en el estudio de los mecanismos de acción en el SNC.

### 3.1.1. Posibles mecanismos de acción neuronal de los psicofármacos

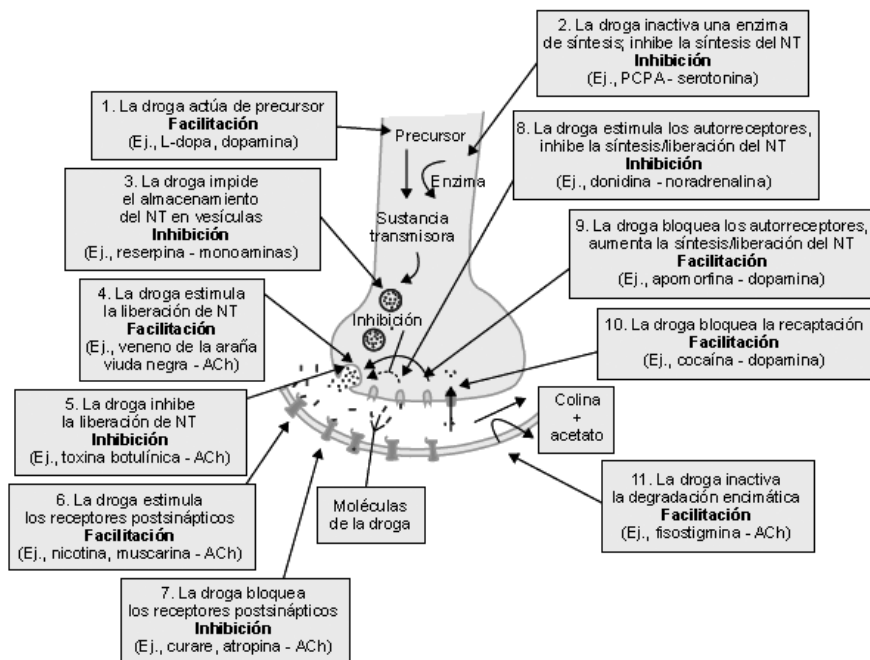
Habitualmente, los fármacos o drogas en el SNC interactúan con distintas proteínas como pueden ser receptores por neurotransmisores, canales iónicos, mecanismos de transporte activo o enzimas intracelulares o extracelulares (figura 5).

Actuando sobre estas proteínas los psicofármacos pueden afectar prácticamente a todos los pasos de la transmisión sináptica (figura 6).

De todos los posibles mecanismos de acción de los psicofármacos en el SNC, el mejor caracterizado es la interacción de estos fármacos con su receptor. Habitualmente, el recep-



**Figura 5.** Principales proteínas sobre las cuales pueden actuar los psicofármacos.



**Figura 6.** Diferentes pasos de la transmisión sináptica que pueden ser afectados por los psicofármacos. Abreviaturas: Ach = acetilcolina; NT = neurotransmisor; PCPA = paraclorofenilalanina

tor sobre el cual actúan los psicofármacos corresponde al de un neurotransmisor, pero se podría tratar también de receptores de hormonas o de otros ligandos. Nos detendremos en el resto del núcleo en el estudio de la interacción de los fármacos con sus receptores, ya que esto nos ayudará a entender mejor algunos conceptos de la curva dosis-respuesta. Los otros mecanismos de acción serán tratados por cada grupo de psicofármacos en el capítulo correspondiente.

### Web recomendada

Para algunos neurotransmisores, se van descubriendo nuevos subtipos de receptores de una manera muy rápida. Si queréis estar al corriente siempre de las diferentes clasificaciones y terminologías, es muy útil consultar la página web de una asociación de Farmacología que decide la terminología vigente. Es la International Union of Pharmacology (IUPHAR): <http://www.iuphar.org/>.

Los conceptos de **especificidad** y los de **selectividad** hacen referencia a si la droga o fármaco en cuestión tiene uno o, por el contrario, distintos mecanismos de acción, con lo cual sus efectos serán más amplios y podrán aparecer más o menos efectos secundarios.

## Ejemplo

Los farmacólogos distinguen entre especificidad y selectividad. La especificidad hace referencia a si el fármaco actúa sobre un solo sistema de neurotransmisión o sobre varios. Por ejemplo, un determinado fármaco puede ser un antagonista específico para los receptores de DA\* (y no actuar sobre la 5-HT o sobre la NA). En cambio, un fármaco puede ser selectivo para los receptores D<sub>2</sub> (porque no actúa sobre otros subtipos de receptores de DA).

Existen diferentes técnicas de estudio del SNC. De todas éstas, las técnicas más utilizadas en la actualidad para estudiar los receptores *in vitro* son la hibridación *in situ*, la autorradiografía y la inmunohistoquímica. En humanos, *in vivo*, tiene especial interés el estudio de los receptores con técnicas de PET.

### 3.1.2. Agonistas, antagonistas y agonistas inversos de los receptores

En un receptor, un fármaco o droga puede actuar como agonista, antagonista competitivo, antagonista no competitivo o como agonista inverso. También puede modular de una manera positiva alostéricamente el receptor.

Se considera que la interacción de un fármaco con su receptor se puede dar a lo largo de diferentes puntos de un *continuum* entre una actividad de agonista completo y una actividad de agonista inverso completo. La situación intermedia es la del antagonismo, y hay muchas situaciones de perfiles parciales.

#### Agonistas

Los fármacos que se unen al receptor y lo activan, produciendo un determinado efecto biológico, se denominan *agonistas* (figura 7).

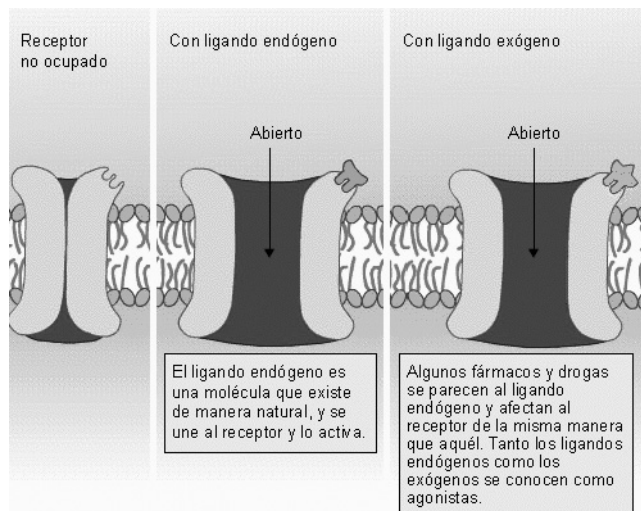
Los agonistas pueden ser completos o parciales, según la magnitud de efecto (“actividad intrínseca”) que provocan.

**Las drogas o fármacos agonistas imitan o mimetizan la acción del neurotransmisor.** Actúan como ligandos exógenos, mientras que el ligando endógeno en el SNC es el neurotransmisor.

Los efectos de los agonistas parciales son complejos, ya que dependiendo de las condiciones del entorno donde actúan, a veces pueden actuar como antagonistas funcionales (figura 8). En ausencia del agonista completo (como suele ser el neurotransmisor), un agonista parcial produce una determinada respuesta. En cambio, en presencia de una concentración del agonista completo que pueda provocar una respuesta máxima, se desplazará al agonista completo de su lugar de unión, ya que los agonistas parciales y completos compiten por el mismo lugar de unión al receptor, y se produce sólo una respuesta

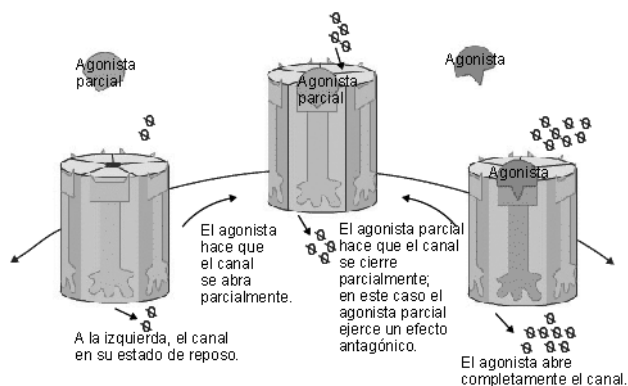
---

\*. Consultar las abreviaturas más habituales en el campo de la neurociencia en la página 13.



**Figura 7.** Tanto los ligandos endógenos como los exógenos pueden actuar como agonistas de los receptores.

submáxima (menor a la que se habría producido sin el agonista parcial). A veces, la efectividad terapéutica de los agonistas parciales es mayor que la de los totales porque con respecto a la conducta producen sólo algunos de los efectos de los agonistas completos y pueden tener menos efectos secundarios.



**Figura 8.** Efectos de un agonista parcial en presencia o en ausencia de un agonista completo. En el caso de receptores ionotrópicos, en ausencia del agonista completo, el agonista parcial puede *abrir* un canal iónico, mientras que en presencia del agonista completo, el efecto del agonista parcial será *cerrar* el canal partiendo del estado de apertura máxima.

## Antagonistas

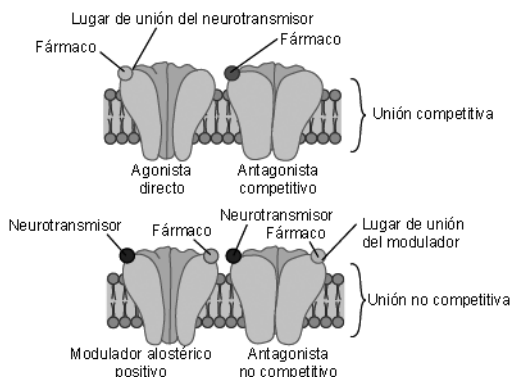
Los antagonistas se unen al receptor sin activarlo (sin producir ningún efecto por sí mismos), y por este motivo impiden o bloquean la acción del agonista. Es decir, no tienen actividad intrínseca.

Cuando se hacen estudios en psicofarmacología experimental o clínica, una de las pruebas de la implicación funcional de un sistema de neurotransmisión en una determinada conducta es la administración de un antagonista de aquel sistema de receptores, el cual tendría que bloquear la aparición de aquel comportamiento concreto. Por este motivo, es muy importante disponer de antagonistas que sean selectivos para un receptor determinado.

Hay dos tipos de antagonistas (figura 9):

- **Competitivos** o “superables”, que se unen al mismo lugar de unión en el receptor que el agonista pero no lo activan. Al actuar en el mismo lugar en el que lo hace el agonista, impide que este ejerza su acción. Es decir: ‘compiten’ con el agonista. También reciben el nombre de ‘superables’ porque, al competir con el agonista por la unión en el mismo lugar de acción, su efecto se puede revertir (superar) aumentando la concentración del agonista.
- **Nocompetitivos** o “no superables”, los cuales se unen a lugares diferentes de la molécula receptora que el agonista e impiden su activación. El efecto de estos antagonistas no se puede revertir por mucho que se aumente la concentración del agonista.

El antagonismo no competitivo se podría considerar en cierta forma incluso como un caso particular de **modulación alostérica**, la cual, además de representar una inhibición, también puede producir una facilitación de la acción del agonista. Un fármaco también puede unirse en un punto diferente de la macromolécula receptora y potenciar indirectamente los efectos del agonista del lugar de unión principal del receptor. Las interacciones alostéricas no sólo se dan en un receptor y son extensibles a otras proteínas como los recaptadores de neurotransmisor.



**Figura 9.** Diferencia entre un antagonista competitivo y no competitivo. El antagonista competitivo se une al mismo lugar dentro del receptor que el neurotransmisor, mientras que el no competitivo se une a un lugar distinto.

La regulación alostérica permite potenciar o bloquear de manera indirecta la acción del neurotransmisor. Los moduladores alostéricos se unen siempre en un lugar diferente al del neurotransmisor.

### **Agonista y antagonista**

En sentido más amplio, algunos autores utilizan también el concepto de *antagonista no competitivo* para referirse a las sustancias que bloquean la acción del agonista en algún punto posterior a la activación del receptor por parte del agonista. Por ejemplo, en los sistemas de segundos mensajeros. Sin embargo, id con cuidado porque... ¡incluso algunos autores utilizan los términos *agonista* y *antagonista* aún en sentido más amplio! En este sentido amplio, algunos manuales denominan *agonista* a toda aquella droga o fármaco que aumenta las acciones de un neurotransmisor concreto, tanto si es afectando a la síntesis, la degradación, a la recaptación o directamente al receptor. En cambio, denominan *antagonista* a toda sustancia que disminuya la actividad de aquel sistema de neurotransmisión (independientemente de su mecanismo de acción). A veces, distinguen entre agonistas y antagonistas “directos” e “indirectos” (también denominados *funcionales* o, en inglés, *like*) para distinguir respectivamente el efecto sobre el receptor o sobre otros mecanismos. Para los objetivos de esta obra, para evitar confusiones utilizaremos siempre los términos de *agonista* y *antagonista* exclusivamente para referirnos a sustancias que interactúen directamente con los receptores.

### *Agonista inverso*

Un concepto diferente al de antagonista es el de agonista inverso. No es un término muy bien caracterizado farmacológicamente y no se conoce exactamente su mecanismo de acción en el plano molecular. En estas páginas, utilizaremos este término en el caso de los receptores de las benzodiazepinas acopladas al receptor GABA<sub>A</sub>.

### **Ejemplo**

Suele haber agonistas inversos en aquellos receptores en los que, en ausencia de unión de un vínculo agonista, hay un nivel de activación basal apreciable (por ejemplo, se activa la proteína G sin unión del agonista). Se cree que los agonistas inversos se fijan en el receptor y lo desplazan hacia un estado inactivo.

Los agonistas inversos hacen el efecto contrario al agonista y sus efectos son revertidos también por la administración de los antagonistas.

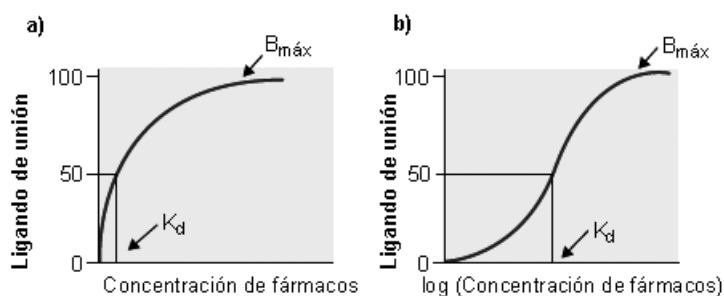
Si el agonista favorece la apertura de un canal iónico, los agonistas inversos la dificultan. Si un agonista activa una proteína G, los agonistas inversos la inactivan.

### **3.1.3. Afinidad de los fármacos por sus receptores**

Una propiedad muy importante de las drogas o fármacos es el grado de unión de esta sustancia con su receptor, que es determinado por su **afinidad**.

Se han establecido modelos matemáticos para estudiar la relación entre la concentración del fármaco y el grado de ocupación o unión del receptor. En una escala de concentración lineal, esta relación se convierte en una curva tipo hiperbólica rectangular, mientras que en una escala de concentración logarítmica (que es la más habitual) la curva es sigmoideal simétrica.

Los dos parámetros más utilizados de estas curvas son la  $K_d$  y la  $B_{m\acute{a}x}$ . Sin entrar en el fundamento matemático de estos conceptos, la  $K_d$  es la llamada constante de disociación del fármaco con su receptor y la  $B_{m\acute{a}x}$  hace referencia al número total de receptores que hay disponibles. La  $K_d$  es la concentración del fármaco necesaria para conseguir una ocupación de la mitad de los receptores. La afinidad es la inversa de la  $K_d$ . Es decir, **cuanto menos concentración se necesita de una sustancia para unirse a la mitad de los receptores, se considera que tiene una mayor afinidad para su receptor.**



**Figura 10.** Relación teórica entre la concentración de un fármaco, en escala lineal (a) o logarítmica (b), y la ocupación de su receptor. Se representa la  $K_d$  y la  $B_{m\acute{a}x}$ .

El cálculo directo de la  $K_d$  de un fármaco mediante un ensayo de *binding* de **saturación** requiere que éste o un derivado de éste sean radiactivos. Dado que esto es técnicamente complejo y caro, cuando estudiamos muchos compuestos que pueden ser futuros fármacos se utiliza una manera indirecta de calcular la  $K_d$  para obtener un parámetro equivalente para compuestos no radiactivos, la  $K_i$ . La  $K_i$  por afinidad se obtiene a partir de ensayos de *binding* de **competición**. Con este objetivo, se ponen preparaciones de membrana (o de la fracción celular que contenga el receptor si éste no es de membrana) con el compuesto radiactivo y se va añadiendo cantidades crecientes del fármaco de interés. Dado que el fármaco compite por el mismo receptor que el compuesto marcado de manera radiactiva, se obtiene una curva de desplazamiento. Con la concentración del fármaco que causa un 50% del desplazamiento de la unión del compuesto marcado ( $IC_{50}$ ), y con el valor de la  $K_d$  del compuesto marcado, podemos calcular la  $K_i$ , que es un índice indirecto de la afinidad del fármaco por el lugar de unión con el receptor.

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L]/K_d))$$



Donde:

$IC_{50}$  es la concentración que causa el 50% del desplazamiento del ligando radiactivo;  
L es la concentración utilizada de ligando radiactivo;

$K_d$  es la constante de disociación del ligando radiactivo obtenida a partir de un ensayo de *binding* de saturación.

La afinidad de una droga o fármaco por un receptor está relacionada con la concentración necesaria para unirse a la mitad de los receptores disponibles.

La afinidad de una sustancia por su receptor está muy relacionada con su estructura química, por lo cual las compañías farmacéuticas hacen los denominados *estudios estructura-actividad* en los que intentan sintetizar sustancias químicas de estructura similar a otras de referencia, con el objetivo de conseguir agentes terapéuticos que puedan resultar de utilidad.

### 3.1.4. Regulación de receptores

Los receptores no son estáticos, sino que al ser moléculas proteicas están en constante estado de recambio metabólico (*turnover*). Pueden sintetizarse de nuevo, desplazarse a lo largo de la membrana celular, degradarse, cambiar su conformación, inactivarse o interiorizarse hacia el interior de la neurona, por endocitosis. Todos estos procesos afectarán a su función. Los cambios se pueden dar tanto en la afinidad ( $K_d$ ) como en el número de receptores ( $B_{máx}$ ). Uno de los mecanismos por los cuales se pueden dar estos cambios es por la administración de fármacos psicoactivos.

Muchos de los psicofármacos pueden producir un cambio a corto o a largo plazo en los receptores.

Estas regulaciones adaptativas de los receptores pueden explicar fenómenos como la tolerancia que se desarrolla en muchos fármacos, la abstinencia en drogas de abuso, la aparición demorada de la efectividad terapéutica o el desarrollo de ciertos efectos secundarios.

En realidad, las regulaciones de los receptores son una forma de plasticidad sináptica.

Recordad que los efectos a largo plazo sobre los receptores suelen estar relacionados con un **cambio en la expresión de determinados genes** producido por la activación de sistemas de segundos mensajeros. En lo que respecta a los cambios a corto plazo, la manera más habitual de regular la función de un receptor es mediante su **fosforilación** y la internalización, que suelen comportar cambios en su afinidad y número, respectivamente.

Los psicofármacos pueden producir dos tipos de cambios opuestos en el número de receptores, regulación a la baja y regulación al alza. Otro concepto clave para entender el mecanismo de acción de algunos psicofármacos es el de desensibilización. Trataremos a continuación estos tres conceptos.

### *Regulación al alza*

La regulación al alza o *up regulation* consiste en un incremento en el número de receptores.

Se suele producir por un bloqueo crónico en los receptores (por ejemplo, por administración de un antagonista).

Los antipsicóticos que actúan como antagonistas de los receptores dopaminérgicos producen una “regulación al alza” en los receptores. Se cree que está relacionada con la aparición de los efectos secundarios desarrollados durante el consumo crónico de ciertos antipsicóticos (discinesia tardía).

### *Regulación a la baja*

La regulación a la baja o *down regulation* consiste en una disminución en el número de receptores.

La regulación a la baja se suele dar después de una activación continua de un sistema de receptores.

Los antidepresivos que actúan inhibiendo la enzima MAO degradadora de las monoaminas o bien inhibiendo la recaptación de ciertas monoaminas neurotransmisoras provocan una “regulación a la baja” de ciertos receptores cerebrales.

### *Desensibilización*

El concepto de desensibilización es un poco ambiguo en psicofarmacología porque algunos autores lo utilizan en sentido distinto, pero la mayoría de los manuales estarían de acuerdo en lo siguiente:

La desensibilización es un cambio a corto o a largo plazo en el número, afinidad o sistemas de transducción de un receptor que consiste en una pérdida de la capacidad de respuesta del sistema a un ligando determinado producida como consecuencia de la interacción de este ligando con el receptor.

## **3.2. Conceptos básicos de farmacodinámica II**

En este núcleo de conocimiento estudiaremos cómo la curva dosis-respuesta es un concepto clave en psicofarmacología y trataremos conceptos como eficacia y potencia de un fármaco o droga, aspectos que nos ayudarán a entender mejor los diferentes perfiles farmacológicos. Además, también estudiaremos otros parámetros como la LD50 o el índice terapéutico que se han utilizado tradicionalmente en psicofarmacología.

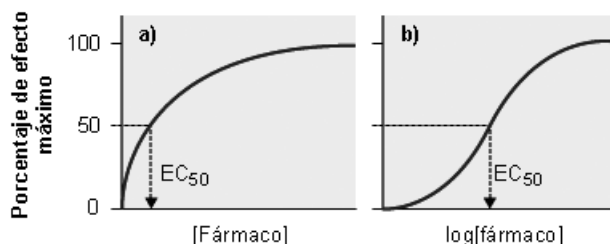
### 3.2.1. Curva dosis-respuesta

La función que relaciona diferentes dosis o concentraciones de un fármaco con sus correspondientes respuestas da lugar a la denominada curva dosis-respuesta, que describe el cambio en la magnitud de un determinado efecto provocado por diferentes dosis o concentraciones del fármaco.

El principio curva dosis-respuesta es clave en psicofarmacología:

La magnitud o intensidad de un determinado efecto de un fármaco depende de la dosis administrada.

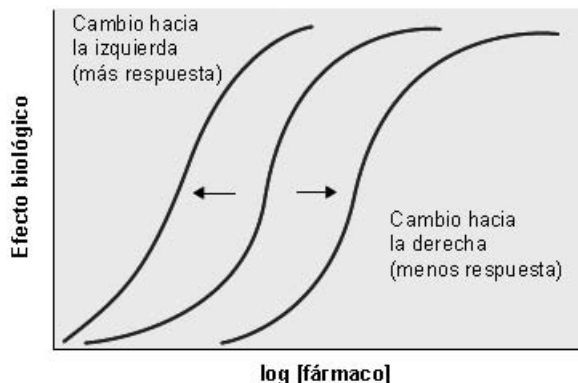
La curva dosis-respuesta, o concentración-efecto, representa la relación entre la dosis de un fármaco y la magnitud de un efecto que éste produce (figura 11). En psicofarmacología el efecto se puede tratar de respuestas conductuales más o menos complejas, desde la ejecución de complicadas pruebas cognitivas (en humanos) hasta la actividad motriz en un ambiente nuevo (en ratas). Normalmente, cuanto mayor es la dosis administrada, mayor es la respuesta que se obtiene.



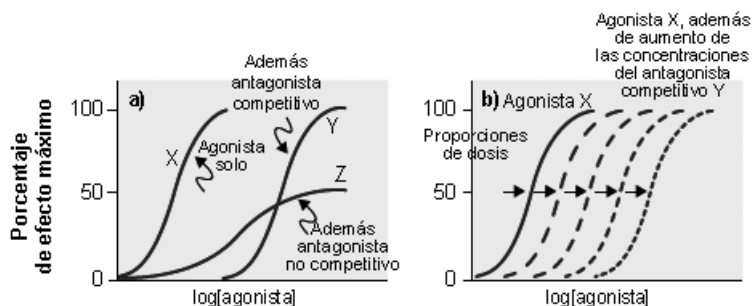
**Figura 11.** Curva teórica dosis-respuesta, en la que se expresa la dosis en escala lineal y logarítmica. El concepto de EC50 se explicará más adelante.

La curva dosis-respuesta permite comparar distintos fármacos y estudiar el efecto de otras sustancias o tratamientos sobre la acción de la droga o fármaco en cuestión (figuras 12 y 13 en página siguiente). Por ejemplo, los antagonistas no competitivos evitan que un fármaco agonista, en cualquier concentración, tenga un efecto máximo, mientras que los antagonistas competitivos únicamente desplazan la curva dosis-respuesta hacia la derecha, sin cambiar la pendiente o el máximo efecto conseguido. Otros tratamientos pueden producir un desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la izquierda, aspecto que indica que se ha desarrollado un incremento de la sensibilidad del sistema hacia el fármaco.

No siempre la curva dosis-respuesta tiene esta morfología comentada. Es típico también encontrar curvas con forma de U invertida (figura 14). En estos casos, hay que suponer que en dosis altas el fármaco ha empezado a actuar en otros sistemas que se oponen al mecanismo inicial. También puede ser indicativo del hecho de que en dosis altas se produce una desensibilización de los receptores.



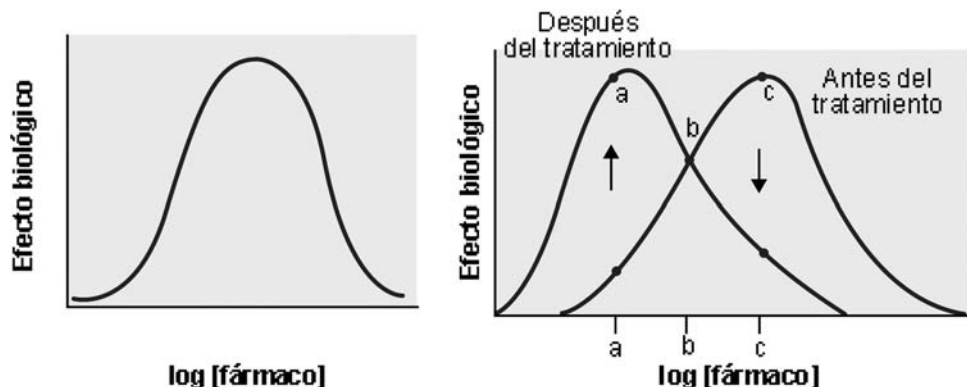
**Figura 12.** Desplazamientos de la curva dosis-respuesta hacia la derecha o hacia la izquierda. Un cambio hacia la derecha, o hacia abajo, indica que se ha dado una disminución de la sensibilidad hacia el fármaco; es decir, se necesita más droga en todas las concentraciones para conseguir el mismo nivel de respuesta. Un cambio hacia la izquierda, o hacia arriba, indica que ha habido un incremento en la sensibilidad en la droga; se necesita menos dosis en todas las concentraciones para hacer la misma respuesta.



**Figura 13.** (a) Modificación de la curva dosis-respuesta de un fármaco que actúa como agonista frente a un antagonista competitivo y no competitivo. (b) Modificación de la curva dosis-respuesta de un fármaco que actúa como agonista ante concentraciones crecientes de un antagonista competitivo. Observad cómo se desplaza a la derecha la curva.

### 3.2.2. Eficacia y potencia

El hecho de que un fármaco se una al receptor con un alto grado de afinidad no quiere decir necesariamente que lo active. Esto dependerá de su **eficacia o actividad intrínseca**. Por lo tanto, la afinidad y la eficacia no tienen ninguna relación, son conceptos independientes. Recordemos que los **agonistas** y los **antagonistas** de los receptores difie-



**Figura 14.** A la izquierda, curva dosis-respuesta en forma de U invertida. A la derecha, desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la izquierda como consecuencia de un tratamiento. Si sólo se hubiera probado el efecto del tratamiento sobre una sola dosis del fármaco, se habría podido concluir que se producía un incremento en la sensibilidad al fármaco (caso a), que no se producía ningún cambio (caso b) o que se producía una disminución de la sensibilidad al fármaco (caso c).

ren en eficacia. No se tiene que confundir esto con el hecho de que los antagonistas de los receptores no tengan una eficacia o utilidad clínica, en este contexto “eficacia” es un concepto farmacológico y no clínico.

La eficacia de un fármaco indica la capacidad de éste de provocar una respuesta funcional y se refiere al efecto máximo que este fármaco puede producir. Mientras que los agonistas totales tienen una eficacia máxima, los antagonistas tienen una eficacia cero.

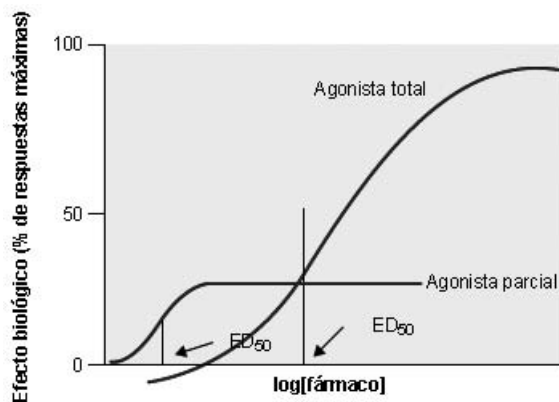
Podemos definir los **agonistas parciales** como aquellas drogas o fármacos que uniéndose al receptor tienen una eficacia intermedia entre la de los agonistas totales (completos o “puros”) y la de los antagonistas. Sólo pueden producir efectos submáximos.

Otra propiedad diferente a la eficacia es la potencia. Por lo tanto, los fármacos pueden variar tanto en su eficacia como en su potencia (figura 15).

La potencia de una droga o fármaco hace referencia a la cantidad de sustancia necesaria para producir un determinado efecto (conductual o fisiológico). Teniendo en cuenta la definición de potencia farmacológica, un fármaco será más potente cuanto menos dosis sea necesaria para alcanzar un efecto determinado.

La potencia se define de forma operacional a partir de la dosis o concentración eficaz 50 (expresado en inglés como ED50 o EC50) en la curva dosis-respuesta. En general, cuanto menor sea la potencia de un fármaco, es más probable que aumente la frecuencia de efectos secundarios, ya que para conseguir un determinado efecto terapéutico se tendrá que utilizar una dosis alta y de esta manera se pueden activar otros mecanismos de acción.

La  $ED_{50}$  o  $EC_{50}$  es la dosis o concentración del fármaco que produce la mitad de su efecto máximo.



**Figura 15.** Comparación de la eficacia y la potencia de dos fármacos. En este caso, el agonista parcial es más potente que el agonista completo (porque con menos dosis produce más efecto), mientras que el agonista completo es más eficaz que el agonista parcial (produce más efecto máximo).

Aunque potencia y afinidad pueden estar relacionadas, no siempre es así, ya que mientras la afinidad solamente nos está indicando si hay o no interacción, la potencia-eficacia nos está informando si esta interacción resulta o no una respuesta (efecto) farmacológica relevante. La relación es más directa cuando se estudian sistemas *in vitro*, donde se eliminan las interferencias causadas por la metabolización y biodisponibilidad del fármaco y las respuestas biológicas estudiadas son muy simples. Cuando se estudian respuestas *in vivo* y de naturaleza más compleja (como el comportamiento), la relación entre las dos variables se va separando.

A veces, se puede conseguir una respuesta biológica máxima sólo con una porción de los receptores disponibles ocupados por la droga o el fármaco; se considera que hay **receptores de reserva o "sobrantes"**.

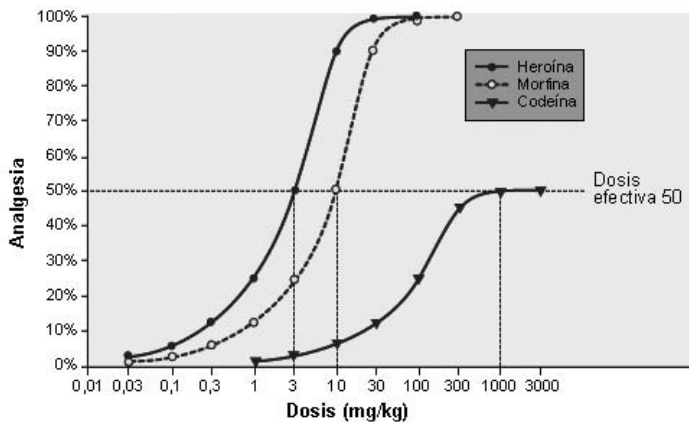


Figura 16.

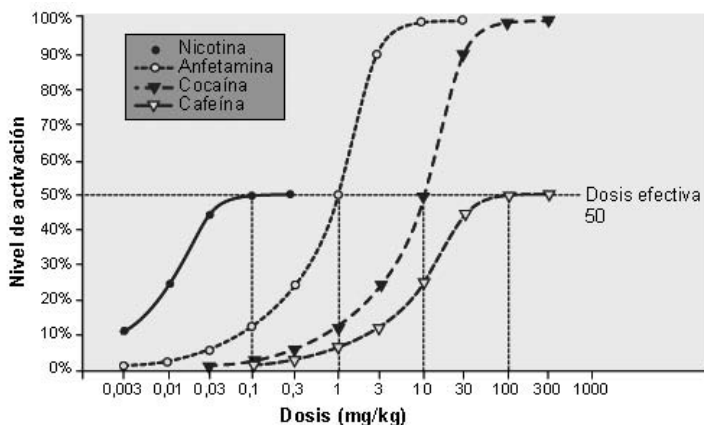


Figura 17.

### 3.2.3. Dosis letal e índice terapéutico

Antes de probar cualquier fármaco en humanos se tienen que hacer estudios de toxicidad muy completos y en distintas especies de animales. La prueba de toxicidad más habitual ha sido la de determinar la dosis que causa la muerte en animales de experimentación. A partir de aquí, se determina la dosis letal 50 o  $LD_{50}$ , que sería aquella dosis que mataría al 50% de los animales.

Actualmente la  $LD_{50}$  está en desuso por motivos éticos, y la mayoría de las legislaciones en los diferentes países sólo exigen determinar la toxicidad de la mayor dosis que supuestamente se administrará en humanos.

El índice terapéutico (IT) se había definido como la proporción entre la dosis máxima no tóxica (a veces se refiere a “no letal” y otras veces se define toxicidad en un senti-

do más general) y la dosis mínima efectiva. Ahora bien, esta definición no considera la variabilidad individual y la mayoría de veces se considera lo siguiente:

El índice terapéutico (IT) es la proporción entre la LD50 y la ED50, y es una medida que indica el margen de seguridad de un fármaco o medicamento.

Los fármacos con un índice terapéutico elevado tienen un **margen de seguridad** más amplio, de manera que se puede aumentar la dosis sin desarrollarse con tanta probabilidad efectos letales o tóxicos.

## **4. Factores que modifican la respuesta a los psicofármacos**

### **4.1. Factores que modifican la respuesta a los psicofármacos I**

Se debe tener en cuenta que hay distintos factores fisiológicos y psicológicos que pueden modificar la respuesta a los diferentes psicofármacos y drogas, como factores genéticos, la edad, el embarazo y la lactancia, ciertas enfermedades y factores psicológicos (expectativas y adherencia terapéutica).

#### **4.1.1. Edad**

La utilización de psicofármacos en niños y en gente mayor no sigue necesariamente los mismos criterios que la población adulta general, ya que por razones farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden tener unos efectos distintos en estas poblaciones.

Muchas veces estos efectos son difíciles de predecir, porque los niños y los ancianos se suelen excluir de los estudios clínicos previos a la comercialización de un psicofármaco.

La BHE en niños muy pequeños puede ser más débil, de manera que ciertos fármacos o drogas pueden entrar en el SNC con más facilidad o rapidez.

#### **4.1.2. Factores genéticos**

Hay también diferencias en los efectos de los psicofármacos y drogas atribuidas a factores genéticos, que se pueden deber a variaciones individuales en farmacocinética y farmacodinámica. Estos factores genéticos podrían modular tanto la eficacia terapéutica de los fármacos como sus efectos secundarios.

Aquí debemos recordar que puede haber **polimorfismos** genéticos; es decir, presencia de diferentes formas de un gen en una población.

La disciplina que estudia la influencia de la genética en los efectos de los fármacos se denomina *farmacogenética*.

A veces se utiliza también el término *farmacogenómica*, que aunque no es exactamen-



te sinónimo de *farmacogenética*, lo podemos considerar equivalente de éste para los objetivos de este apartado. La farmacogenética nos puede ser útil para personalizar un tratamiento psicofarmacológico y también nos permite profundizar en el conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos. A la hora de llevar a cabo estudios clínicos para conocer la efectividad de un tratamiento, también se deberían incluir los marcadores genéticos, con el objetivo de tener grupos más homogéneos.

### *Variables farmacocinéticas*

Normalmente, la variabilidad de metabolización de un fármaco en una población concreta sigue una distribución normal (unimodal). En algunos casos, sin embargo, hay grupos de personas que metabolizan a mucha velocidad o a muy poca, y resulta una distribución bimodal o trimodal. Esto es debido al hecho de que tienen formas enzimáticas diferentes o bien a la presencia o ausencia de una enzima concreta.

Uno de los casos más conocidos de variabilidad genética en el efecto de las drogas es la metabolización del etanol. Muchos individuos orientales presentan unos determinados alelos de las enzimas ADH y ALDH, que hacen que sean especialmente sensibles a los efectos de esta droga.

Se han encontrado diferentes alelos en la enzima CPY2D6 (una de las formas del citocromo P450, el cual se encarga de metabolizar muchos psicofármacos como antipsicóticos, ATC e ISRS, el analgésico codeína y ciertas drogas de abuso). Se calcula que un 10% de la población general presenta una forma deficiente de esta enzima. Algunas poblaciones (especialmente los asiáticos y los africanos) pueden tener un metabolismo más bajo, mientras que otras poblaciones (los árabes y los españoles) pueden tener un metabolismo ultrarrápido.

### *Variables farmacodinámicas*

Aunque los primeros estudios se centraron en los polimorfismos genéticos en el ámbito farmacocinético, en los últimos años se han ido clonando muchos receptores de neurotransmisores y otras proteínas sobre las cuales actúan los psicofármacos y drogas. De esta manera, la farmacogenética también relaciona la efectividad terapéutica de diferentes psicofármacos con polimorfismos en ciertos genes que codifican por proteínas con un papel crítico en la acción de ciertos psicofármacos.

**Tabla II.** Relación entre algunos efectos clínicos y los polimorfismos genéticos

<b>Efecto</b>	<b>Polimorfismo genético</b>
Eficacia en el tratamiento con el antipsicótico clozapina	Receptores D <sub>4</sub> y 5-HT <sub>2</sub>
Eficacia clínica de los antidepresivos tipo ISRS	Transportador de 5-HT
Respuesta al tratamiento con metilfenidato para el ADHD en niños	Transportador de DA

Algunas de las relaciones establecidas recientemente en el campo de la farmacogenética, requieren estudios adicionales.

### 4.1.3. El embarazo y la lactancia

Durante el embarazo hay cambios fisiológicos que pueden alterar el efecto de los psicofármacos, tanto si es por motivos farmacocinéticos como farmacodinámicos. Muchos de estos factores no se conocen de una manera detallada, ya que habitualmente las mujeres embarazadas se excluyen como población de estudio en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los psicofármacos. Además, muchos psicofármacos y drogas pueden provocar **efectos teratogénicos**, que se definen, según la OMS, como “todos aquellos efectos adversos morfológicos, bioquímicos o conductuales causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o de una manera más tardía”.

Uno de los casos mejor descritos en psicofarmacología de efectos teratogénicos es el denominado **síndrome alcohólico fetal**. El alcohol en un ámbito prenatal afecta al desarrollo del SNC (especialmente la proliferación celular embrionaria muy al principio de la gestación) y de otros órganos. Estas alteraciones producen: a) déficit intelectual grave e hiperactividad, b) incoordinación motora y trastornos del tono muscular, c) una serie de alteraciones morfológicas en muchos órganos (especialmente características son las alteraciones faciales) y d) trastornos inmunitarios. De hecho, el síndrome alcohólico fetal es la principal causa de retraso mental en la población occidental.

A veces es difícil establecer una relación de causa-efecto entre la administración prenatal de un psicofármaco y un efecto teratogénico sutil, ya que algunas de las alteraciones producidas (por ejemplo, con respecto a la conducta) se pueden observar en etapas tardías de la vida del individuo. En otros casos no hay el grupo control adecuado para establecer conclusiones; por ejemplo, se sabe que las mujeres epilépticas tratadas con anti-convulsivantes tienen de dos a tres veces más malformaciones que las mujeres no epilépticas, pero no se puede descartar la influencia de la misma epilepsia o factores genéticos, ya que no se puede dejar nunca de tratar la epilepsia grave.

Los mecanismos por los cuales un psicofármaco puede producir efectos teratogénicos son muy variados, puede producir mutaciones, cambios en las hormonas, alterar la permeabilidad de las membranas celulares (incluida la BHE), de ciertas actividades enzimáticas o el paso de nutrientes a través de la placenta.

Los fármacos que alteren la función endocrina pueden producir alteraciones intelectuales o emocionales, como es el caso de la disminución de los niveles de la hormona tiroidea (hipotiroidismo).

Durante la lactancia, también se tiene que restringir el uso de psicofármacos (como la metadona, el litio, o los barbitúricos) y obviamente drogas, teniendo en cuenta siempre la relación coste-beneficio.

#### 4.1.4. *Enfermedades asociadas*

En el caso de pacientes con alteraciones **renales** se puede afectar mucho a la farmacocinética del psicofármaco con respecto a una disminución en la excreción del mismo, ya que el riñón interviene en la eliminación de muchos fármacos. Las alteraciones **hepáticas** también son muy importantes, ya que en el hígado es donde se metabolizan muchos psicofármacos y, por lo tanto, se puede esperar una disminución en la eliminación de éstos. Las alteraciones cardiovasculares, respiratorias o endocrinas también pueden afectar tanto a la farmacocinética como a la farmacodinámica de los diferentes psicofármacos.

#### 4.1.5. *Factores psicológicos*

Las **expectativas** del paciente sobre el efecto que le producirá el psicofármaco o la droga en cuestión son aspectos que hay que tener en cuenta. Por este motivo, siempre que se estudia la efectividad clínica de algún tratamiento se tendría que incluir (siempre que no haya motivos éticos que lo desaconsejen) al adecuado grupo control tratado con una solución **placebo**. Además, se debería hacer el estudio en situaciones de **doble ciego**; es decir, no sólo el paciente no sabe qué tratamiento recibe, sino que el profesional de la salud que hace la evaluación tampoco lo tendría que saber.

En el caso de algunas drogas de abuso como los alucinógenos o algunas drogas denominadas de “diseño”, los efectos que experimenta el individuo dependen en parte de las expectativas y contexto social en el que se ingiere la droga.

Además, también hay que tener en cuenta la **adherencia terapéutica**; es decir, el grado de cumplimiento que el paciente hace de su tratamiento. Esta variable está influida por factores como la personalidad del paciente, sus capacidades cognitivas o el ambiente social en el cual vive. Sin embargo, la psicopatología que ha llevado a necesitar el psicofármaco puede disminuir el grado de adherencia terapéutica del paciente. Obviamente, la adherencia terapéutica está relacionada con otros factores que no dependen necesariamente del sujeto, como la gravedad de los efectos adversos asociados al fármaco.

## 4.2. **Factores que modifican la respuesta a los psicofármacos II**

Con la administración repetida de los psicofármacos se puede producir una alteración de sus efectos, aspecto que nos llevará a definir los conceptos de **tolerancia** y **sensibilización**. También se pueden dar distintas **interacciones farmacológicas** que pueden potenciar o disminuir sus efectos. Para acabar, además de los efectos terapéuticos deseados, éstos suelen producir una **serie de efectos secundarios** o colaterales que hay que considerar.

### 4.2.1. Tolerancia y sensibilización

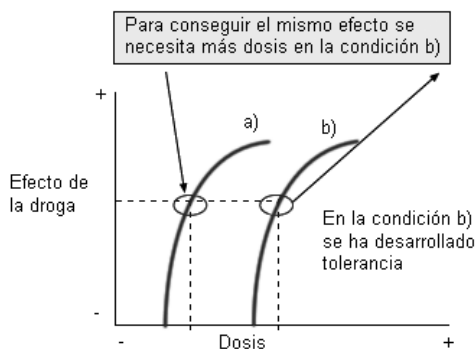
La administración repetida de un psicofármaco puede provocar una serie de alteraciones que modifican, disminuyéndolos (tolerancia) o aumentándolos (sensibilización), sus efectos. Es decir, **la tolerancia y la sensibilización son desplazamientos de la curva dosis-respuesta hacia la derecha (tolerancia) o hacia la izquierda (sensibilización).**

#### Concepto de tolerancia

La tolerancia se refiere a la disminución de los efectos de un fármaco producida por su consumo crónico; es decir, para conseguir el mismo efecto que lo que se daba anteriormente se tiene que aumentar la dosis (figura 18).

En una persona que no ha probado nunca la morfina, una dosis de 100 mg puede producir efectos sedantes e incluso la muerte, mientras que en una persona tolerante se pueden consumir 4.000 mg sin mostrarse sedación.

Los consumidores crónicos de diazepam, que es una benzodiacepina, se pueden hacer muy tolerantes: partiendo de una dosis inicial de 5 a 10 mg pueden llegar a consumir una dosis de 1.000 mg/día para conseguir los mismos efectos.



**Figura 18.** Desarrollo de tolerancia a los efectos de un fármaco o droga.

Una propiedad importante de la tolerancia es su **reversibilidad**; es decir, cuando se abandona el consumo de aquel fármaco, se recupera gradualmente el efecto original del fármaco.

A veces, en lugar de producirse una disminución en la efectividad terapéutica del psicofármaco por el desarrollo de tolerancia, se puede dar un efecto beneficioso en caso de que se produzca tolerancia sólo a sus efectos secundarios.

Barbitúricos como el fenobarbital son útiles como anticonvulsivantes. En un primer momento tienen efectos sedantes, a los cuales se desarrolla tolerancia con la administración repetida, mientras que no se muestra tolerancia a los efectos anticonvulsivantes.

Dado que los psicofármacos tienen normalmente diferentes acciones sobre el SNC y sobre el comportamiento, no se suele dar tolerancia a todos sus efectos o se puede dar tolerancia a velocidades diferenciales. Además, ante un efecto conductual o sobre el SNC de un psicofármaco concreto se puede dar una **tolerancia total** o bien únicamente **tolerancia parcial**.

Se puede dar tolerancia al efecto sedante de un fármaco, pero no a su efecto letal producido por depresión respiratoria, como es el caso de los barbitúricos.

En el caso de la heroína se da rápidamente tolerancia a la capacidad de producción de euforia, pero más lentamente a los efectos gastrointestinales, con lo cual se pueden conseguir efectos peligrosos escalando la dosis.

### *Mecanismos de producción de la tolerancia*

Se considera que existen dos tipos de tolerancia, según el mecanismo de producción:

- **Metabólica**, que es producida por factores farmacocinéticos. Se da porque ha aumentado la capacidad del organismo para metabolizar la droga o fármaco.
- **Farmacodinámica**, también denominada *celular o funcional*. Los cambios se dan en los mecanismos de acción de la droga en el SNC; por ejemplo, se produce una disminución en la afinidad del fármaco por sus receptores, una disminución en el número de receptores (“regulación a la baja”) o una alteración en los mecanismos moleculares posteriores a la interacción del fármaco con su receptor.

Los bebedores crónicos pueden presentar unos niveles de alcohol en sangre más bajos que las personas que consumen alcohol de una manera sólo ocasional, ya que metabolizan el etanol más rápidamente; es decir, presentan tolerancia metabólica. En otros casos, con unos niveles de alcoholemia muy elevados pueden no mostrarse signos conductuales de intoxicación etílica, y esto sería una muestra de tolerancia farmacodinámica.

Los barbitúricos estimulan la producción de sus enzimas hepáticas degradadoras (“inducción enzimática”), con lo cual se produce tolerancia metabólica.

### *Tolerancia cruzada*

También se puede desarrollar tolerancia cruzada, de manera que a causa de la administración repetida de una droga o fármaco se puede producir una disminución de la efectividad de otro fármaco que no se ha consumido previamente. La tolerancia cruzada puede ser también total o parcial.

La tolerancia cruzada puede ser debida también a motivos farmacocinéticos (por ejemplo, inducción de enzimas hepáticas que provocan un metabolismo más rápido) o farmacodinámicos (en caso de que se trate de fármacos que compartan mecanismos de acción similares en el SNC).

Muchas veces los fármacos que tienen tolerancia cruzada por motivos farmacodinámicos producen en animales los mismos estímulos interoceptivos. Estos estímulos se pueden estudiar mediante la técnica denominada *discriminación de fármacos* (en inglés, *drug discrimination*). Se considera que la discriminación de fármacos es una medida de los efectos subjetivos de los psicofármacos.

La discriminación de fármacos es una técnica compleja que comprende varias fases. En un primer momento, se entrena a un animal a hacer una tarea instrumental apetitiva bajo el efecto de un determinado psicofármaco, y a hacer otra tarea después de haber recibido una solución placebo. Normalmente, se trata de apretar una de dos palancas en una jaula operante. El día de la prueba se administra al animal otro psicofármaco diferente al utilizado para el entrenamiento, y se valora cuál de las dos palancas aprieta el animal. En la medida en la que los dos fármacos produzcan los mismos estímulos interoceptivos discriminativos, el animal escogerá la misma palanca que apretaba durante el adiestramiento original. Podéis consultar en <http://www.dd-database.org/> una extensa base de datos relacionada con la discriminación de fármacos.

Los depresores del SNC, como el etanol, las benzodiacepinas o los barbitúricos, tienen en general un grado alto de tolerancia cruzada y producen estímulos interoceptivos similares. Esto está relacionado con el hecho de que, como estudiaremos posteriormente, los tres psicofármacos modulan positivamente el complejo receptor GABAA.

### *Factores conductuales involucrados en la tolerancia*

El desarrollo de tolerancia también puede tener componentes de condicionamiento clásico o pavloviano; es lo que se denomina **tolerancia condicionada**. La producción de tolerancia puede ser máxima en el ambiente en el que se ingiere habitualmente la droga o el psicofármaco en cuestión. Este fenómeno se ha estudiado extensivamente en animales de experimentación y parece que también se da muchas veces en humanos.

Si el paciente o drogadicto es situado en un ambiente o contexto diferente a aquél en el que ha experimentado repetidamente los efectos de aquella sustancia (sin los estímulos discriminativos asociados al fármaco), puede mostrar un grado más bajo de tolerancia.

Por otra parte, la experiencia de hacer una conducta bajo los efectos de una droga o fármaco lleva a una mejor ejecución de la conducta cuando posteriormente también se está bajo los efectos de aquella droga. Es lo que se denomina **tolerancia aprendida**.

### *Sensibilización*

Otras veces, en lugar de producirse tolerancia a los efectos de un fármaco se puede dar el fenómeno contrario, denominado *sensibilización*. En farmacología no es tan frecuente la sensibilización como la tolerancia, excepto en el caso de las drogas adictivas (especial-

mente en los psicoestimulantes). A veces se puede desarrollar tolerancia por algún efecto del fármaco y sensibilización por algún otro efecto.

La sensibilización también está **muy influida por el contexto** en el que se administra la droga. Se puede desarrollar también **sensibilización cruzada** entre distintas drogas.

Se considera habitualmente que los mecanismos de producción de la sensibilización son farmacodinámicos y no farmacocinéticos.

Volveremos a comentar el término *sensibilización* más a fondo aplicado a las drogas adictivas.

La sensibilización consiste en el incremento del efecto de un fármaco después de su administración repetida.

El incremento en la actividad motora que provoca la cocaína no disminuye con las administraciones repetidas de la droga, sino que suele aumentar; es decir, desarrolla sensibilización.

#### 4.2.2. *Interacciones farmacológicas*

Con el uso combinado de distintos psicofármacos, se puede aumentar o disminuir sus efectos.

Cuando dos fármacos tienen el mismo efecto se puede dar un efecto **aditivo** o **sinérgico**. Los efectos aditivos de dos psicofármacos se dan cuando simplemente se suman, mientras que los efectos sinérgicos se dan cuando los efectos combinados son superiores a la suma de los efectos individuales. A veces, como sinónimo de *sinergismo*, también se utiliza **potenciación**, y otros autores se refieren a *potenciación* cuando se quiere describir el hecho de que dos fármacos que son ineficaces por separado consiguen un determinado efecto cuando son administrados de una manera combinada.

**Las interacciones farmacológicas pueden ser de tipo farmacocinético y farmacodinámico.**

##### *Interacciones farmacocinéticas*

La administración simultánea de dos o más fármacos o drogas puede significar una alteración en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de uno de éstos o de los dos.

Algunos fármacos pueden afectar a la motilidad gástrica o a la función intestinal, variar el pH de la sangre, inducir o bloquear (inhibir) enzimas hepáticas o inhibir la excreción renal de otras. De esta manera, se afectará al efecto de otros fármacos que se administren al mismo tiempo.

Probablemente, las interacciones farmacocinéticas mejor estudiadas son las que se producen en el metabolismo. Se puede dar una **inhibición enzimática** que disminuya el

metabolismo de un determinado fármaco a causa de la administración de un primer fármaco, inhibidor de la enzima involucrada en el metabolismo del anterior, o bien se puede desarrollar un proceso de **inducción enzimática** y potenciar el metabolismo de un fármaco a causa de la administración previa de otro en el caso de que en vez de inhibirlo, active la enzima en cuestión.

### *Interacciones farmacodinámicas*

Dos drogas o fármacos pueden interactuar porque tienen el mismo mecanismo de acción en el SNC, porque afectan a los procesos moleculares secundarios a la activación de estos mecanismos de acción o bien porque tienen efectos fisiológicos que, pese a ser de distinto carácter, se pueden contrarrestar o bien sumar.

Son frecuentes las sinergias de efectos depresores entre psicofármacos como los neurolepticos, opioides, hipnoticoansiolíticos y el etanol. También se puede dar potenciación de efectos estimulantes con el consumo simultáneo de drogas como la amfetamina o la cocaína y los antidepresivos.

### **4.2.3. Efectos adversos**

Los fármacos, además de los efectos “deseados” (denominados *terapéuticos* en el caso de un psicofármaco), pueden producir toda una serie de reacciones adversas o colaterales, denominadas *efectos adversos*.

Éstos son debidos al hecho de que los psicofármacos pueden tener diferentes mecanismos de acción sobre el SNC, o bien a las adaptaciones celulares desarrolladas en el SNC como consecuencia de la administración crónica del psicofármaco. Muchos de los efectos adversos de los fármacos son debidos a la acción periférica de éstos, por ejemplo, en el SNA. ¡No debemos olvidar que muchos de los neurotransmisores también tienen receptores en la periferia y no únicamente en el SNC!

Algunos efectos adversos pueden ser simplemente evitados disminuyendo la dosis del fármaco, pero otros no están relacionados con la dosis y son más difíciles de evitar. Incluso, se puede tratar a veces de reacciones de hipersensibilidad o alergia. Otros no se manifiestan hasta que se dan administraciones prolongadas del psicofármaco. Por ejemplo, los neurolepticos suelen producir con tratamientos crónicos una serie de alteraciones motoras denominadas *discinesia tardía* producida por adaptaciones en los receptores D<sub>2</sub> como consecuencia del bloqueo mantenido e indiscriminado de estos receptores.

Algunos efectos adversos de poca incidencia en la población general son difíciles de detectar con los estudios clínicos previos a la comercialización del producto, ya que se necesitan muchos sujetos para evidenciarlos y estos estudios normalmente se hacen con una población limitada.



Siempre se tiene que valorar la relación coste-beneficio ante un tratamiento determinado, según la gravedad de los efectos adversos y del grado de interferencia que pueden provocar en la vida habitual del paciente.

Iremos tratando los diferentes efectos adversos de las principales familias de psicofármacos en los apartados correspondientes.

¿Lo que se considera efecto adverso de un psicofármaco puede ser un efecto terapéutico o deseado de otro psicofármaco? Por ejemplo, algunas benzodiacepinas producen sedación y somnolencia. Este efecto puede ser indeseable si se utiliza el fármaco como ansiolítico, o deseado si su aplicación terapéutica es como hipnótico.

## **5. Desarrollo de un nuevo psicofármaco**

### **5.1. Fases en la evolución de un psicofármaco I: modelos animales preclínicos**

Uno de los campos de aplicación de la psicofarmacología es la obtención de nuevos psicofármacos con determinadas indicaciones terapéuticas y pocos efectos secundarios.

Las dos fases en el desarrollo farmacológico de un nuevo fármaco incluyen una fase preclínica y una fase clínica.

Todo este proceso de obtención de un fármaco nuevo está reglamentado por las administraciones sanitarias competentes y está sometido a legislaciones estrictas. Es también un proceso muy largo, de varios años, y sólo un porcentaje muy pequeño de las moléculas sintetizadas con posibles aplicaciones terapéuticas se llegan a comercializar. Las legislaciones correspondientes se modificaron a partir de los años sesenta a raíz de la introducción de la talidomida, un hipnótico con efectos teratogénicos que provocaba focomelia en mujeres gestantes (los niños nacían sin extremidades). A raíz de este hecho se exigieron estudios farmacológicos y toxicológicos en animales antes de probar un fármaco en humanos.

Este proceso de evaluación preclínica normalmente se desarrolla en laboratorios farmacéuticos de investigación aplicada, aunque, obviamente, los datos obtenidos en laboratorios de investigación básica en el campo de las neurociencias repercuten en la evaluación preclínica de futuros nuevos psicofármacos.

Estos laboratorios siguen unas estrictas normas de procedimiento, compartidas por todos los miembros de la Comunidad Europea. Es lo que se denominan las *buenas prácticas de laboratorio* (en inglés, GLP, *good laboratory practices*), que están en vigor desde el año 1988. Se puede encontrar más información en: <http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/documents/classification/laboratory-practice/>

El paso inicial en la obtención de un psicofármaco es la síntesis o aislamiento (a partir de plantas u hongos, por ejemplo) de éste. Para este proceso, el equipo de químicos tiene la ayuda de potentes técnicas informáticas que permiten hacer estudios **estructura-actividad** y predecir parcialmente, a veces, la potencial aplicación de una determinada sustancia a partir de su estructura química. A partir de este grupo de moléculas iniciales con una supuesta actividad biológica, habitualmente el siguiente paso consiste en valorar su actividad en el SNC en modelos *in vitro* e *in vivo* con animales. También se exigen estudios de **toxicidad** tanto a corto plazo como a largo plazo, hechos en diferentes especies animales, incluyendo estudios teratogénicos, sobre carcinogénesis y mutagénesis. Paralelamente se estudia la farmacocinética del compuesto en cuestión. Después se suele hacer una **evaluación conductual** de esta sustancia para demostrar que supuestamente es eficaz en el trastorno en cuestión. En este paso centraremos el resto del apartado, ya que es el que tiene más interés en psicología.

Los estudios *in vitro* pueden consistir en un primer paso en determinar la afinidad de un fármaco por un determinado receptor en un homogenado de tejido y, en un segundo paso, en hacer estudios funcionales tanto si es en cultivos como en tejidos aislados. En cambio, en los estudios *in vivo* se hacen estudios en animal entero y es aquí, obviamente, donde se hace el estudio del comportamiento. Un ejemplo de valoración del efecto de los psicofármacos en el SNC en el caso de los antipsicóticos sería estudiar si el fármaco actúa como antagonista de los receptores de DA, aspecto que se puede hacer *in vitro* e *in vivo*. Posteriormente se podría estudiar su efecto en el comportamiento en modelos animales. En este nivel se podría investigar, por ejemplo, el bloqueo que realiza de las conductas inducidas por fármacos psicotoxímicos como el LSD o la PCP, o el efecto que tiene sobre la conducta de evitación activa.

### **5.1.1. Modelos animales preclínicos: evaluación conductual**

En el contexto de la psicofarmacología:

Un modelo es una preparación experimental desarrollada con el objetivo de estudiar una determinada psicopatología (o algunos aspectos de ésta) en la misma especie o en otra diferente (que es el caso más habitual).

En cada uno de los capítulos correspondientes iremos tratando los distintos modelos animales más utilizados en el ámbito de la drogadicción (capítulo “Drogas adictivas”), la psicosis (capítulo “Tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos”), la depresión (capítulo “Psicofarmacología de los trastornos del estado de ánimo”) y la ansiedad (capítulo “Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de ansiedad”). En este apartado daremos los criterios generales que se tienen que considerar a la hora de valorar la utilidad de un modelo animal.

Habitualmente, los modelos animales se hacen en roedores, ratas y ratones, por diferentes motivos. Son especies de las cuales se dispone de mucha información, especial-

mente con respecto a la genética y a la estructura del SNC. También intervienen cuestiones económicas y éticas, y representan probablemente un nivel de la escala evolutiva con una estructura del SNC y repertorio conductual no muy alejados de los humanos. ¡Hay que recordar también que recientemente se ha comprobado que humanos y ratones compartimos un 99% de nuestros genes! Los primates no humanos se utilizan sólo algunas veces por cuestiones económicas y éticas, habitualmente en las etapas finales de evaluación preclínica de un psicofármaco.

A veces los modelos animales se basan en el estudio del efecto de un determinado psicofármaco en el comportamiento de animales sin ningún tipo de tratamiento previo; es decir, en condiciones basales. Pero muchas veces se prueban los psicofármacos en animales que han sido sometidos a tratamientos previos: a) otras drogas, fármacos u hormonas, b) procedimientos de estrés, c) lesión o estimulación de ciertas estructuras cerebrales o d) modificaciones genéticas. Estos tratamientos se pueden llevar a cabo durante la etapa adulta del animal o bien durante el desarrollo.

Las conductas que se tienen que medir en los modelos animales son variadas, dependiendo del objetivo del modelo, y pueden incluir las siguientes:

- **Conducta abierta**, suele ser conducta espontánea, no inducida por estímulos especiales introducidos por el experimentador. Por ejemplo, conducta exploratoria, agresiva, parental, sexual, alimentaria o de ingesta de bebida.
- **Conducta controlada por programa**, que está basada principalmente en aprendizaje por condicionamiento clásico e instrumental, tanto apetitivo como aversivo.

Algunos modelos simplemente pretenden hacer predicciones sobre la eficacia terapéutica en humanos del compuesto basándose en la comparación del nuevo compuesto con una sustancia de referencia de eficacia terapéutica reconocida, pero estos modelos suelen tener el problema de que detectan principalmente fármacos con mecanismos de acción similares a los agentes existentes. Otros modelos quieren reproducir sólo algún signo o síntoma de la psicopatología humana, aunque pueda estar compartido por distintas psicopatologías, como puede ser la anhedonia. La estrategia más adecuada para una evaluación conductual es utilizar una batería de modelos animales y no uno solo.

### **5.1.2. Validez de los modelos animales**

La validez de un modelo es el grado en el que un modelo es útil para un objetivo determinado. Por lo tanto, según su objetivo se pueden considerar diferentes tipos de validez.

#### *Validez predictiva*

Es la habilidad de un modelo de hacer predicciones cuidadosas del fenómeno humano en cuestión basadas en la ejecución de aquel modelo.

Para que un modelo tenga validez predictiva no debería tener ni **falsos positivos** ni **falsos negativos**. Un falso positivo sería un fármaco que muestra efectividad en el modelo animal, pero no en la clínica humana, mientras que un falso negativo es el caso contrario. De todos modos, la selectividad absoluta de un modelo animal es muy difícil y normalmente queda compensada por la evaluación simultánea de distintos modelos animales.

### *Validez aparente*

La validez aparente hace referencia a las semejanzas entre la conducta que tiene el animal en el modelo animal y los síntomas específicos que se dan en la psicopatología humana. Esta validez ha sido muy criticada y muchos autores no la consideran necesariamente un criterio que tienen que cumplir los modelos animales para ser útiles. Se pueden dar conductas aparentemente similares entre dos especies animales y que tengan etiologías diferenciadas.

### *Validez de constructo*

La validez de constructo se refiere a la capacidad del modelo de medir lo que se supone que debe medir. Muchas veces esto implica hacer asunciones sobre la etiología del trastorno. El problema de los modelos animales en psicofarmacología es que muchas veces la etiología de muchos trastornos psicológicos no está del todo establecida, con lo cual no siempre se podrá valorar totalmente la validez de constructo de todos los modelos.

Algunos autores consideran que la validez predictiva y la **fiabilidad** son las únicas condiciones necesarias y suficientes para la evaluación inicial de un modelo animal, aunque es deseable que tengan un cierto grado de validez aparente y de constructo. Probablemente, lo más importante en un modelo animal es que esté basado en conductas que tengan la misma función biológica en humanos.

### ***5.1.3. Utilidad de los modelos animales para el estudio de la psicopatología humana***

La mayoría de los psicobiólogos actuales estarían de acuerdo en el hecho de que los modelos animales son parciales, y no pretenden reproducir en toda su totalidad el trastorno humano, sino que quieren estudiar sólo algunos signos o síntomas de la psicopatología en cuestión. La ventaja de los modelos animales es que permiten estudiar la neurobiología del trastorno utilizando técnicas invasivas que por cuestiones éticas no se podrían utilizar en humanos.

La validez predictiva de muchos modelos animales se ha demostrado desde hace bastantes años, de manera que se puede predecir en gran medida la efectividad terapéutica de muchos psicofármacos en humanos a partir de los resultados conseguidos en modelos animales.

Es un reto para los psicofarmacólogos actuales mejorar los modelos animales existentes y se tiene que reivindicar su importancia para el estudio del comportamiento en el que no se pueden estudiar sistemas *in vitro*. En este sentido, se necesitaría una comunicación mayor entre la clínica y el laboratorio para refinar los modelos existentes y crear otros nuevos.

El hecho de que los modelos animales sean la mejor alternativa para valorar el efecto de los psicofármacos, previo a su uso humano, obviamente no supone que no haya restricciones éticas en el uso del animal de experimentación. También hay una legislación muy estricta para asegurar que la investigación se hace produciendo un mínimo de padecimiento al animal y en condiciones muy controladas.

### **Normativa vigente**

La normativa vigente en España sobre la ética en el animal de experimentación es la publicada por el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* 86/609/CEE y ratificada en el BOE núm. 67 del 18 de marzo de 1988. Las dos se pueden encontrar por Internet.

## **5.2. Fases en la evolución de un psicofármaco II: estudios clínicos**

Una vez se han hecho los estudios preclínicos en animales de experimentación, un comité multidisciplinario evaluará la efectividad de la sustancia en cuestión, su farmacocinética, su posible toxicidad y la relación coste beneficio, para decidir si se pueden continuar los estudios clínicos en humanos en situaciones controladas. Estos estudios clínicos constan de cuatro fases bien diferenciadas que se pueden encabalar en algún momento. El papel del psicólogo en la evaluación de la efectividad terapéutica de los psicofármacos es evidente y, de hecho, éste es un campo de aplicación en constante crecimiento.

Los estudios clínicos están regulados siguiendo unas estrictas restricciones éticas.

### **5.2.1. Fase I**

Se hace en voluntarios sanos; es decir, personas que no tienen la psicopatología a la cual va dirigida el psicofármaco en cuestión. Siempre se lleva a cabo en un ambiente hospitalario y en condiciones muy controladas.

Normalmente, se administra a un número reducido de voluntarios (unos veinte) una dosis inicial baja que suele ser un 2% de la supuestamente efectiva, y se va incrementando hasta que hay efectos indeseables o bien se cree que se ha superado de diez a veinte veces la dosis terapéutica (calculada a partir de la extrapolación de los resultados en animales). Se estudian dosis únicas y múltiples, y se valoran diferentes vías de administración. En el sujeto, se van midiendo diferentes parámetros fisiológicos.

El objetivo es establecer en voluntarios sanos la tolerancia-seguridad del fármaco y valorar su farmacocinética. Normalmente no se evalúa la efectividad farmacológica.

### 5.2.2. Fase II

Se hace en pacientes con la psicopatología en cuestión, con grados diferentes de gravedad. Se utiliza normalmente un número reducido de pacientes, como máximo unos cien, en un ambiente hospitalario y en condiciones muy controladas, con consentimiento previo.

El objetivo es valorar en pacientes afectados por la patología para la que se está evaluando el fármaco en cuestión, la tolerancia, farmacocinética y eficacia del psicofármaco.

### 5.2.3. Fase III

Estos estudios se llevan a cabo cuando la fase anterior se ha superado con éxito, y se suelen hacer con un amplio número de sujetos (aproximadamente entre cien y tres mil) y en distintos centros simultáneamente. Normalmente se excluyen a grupos de pacientes con características especiales, como niños, ancianos o mujeres embarazadas. Habitualmente se intenta que los pacientes hayan estado un tiempo libres de medicación y, lo que es más importante, el fármaco en estudio se compara con otros medicamentos con una eficacia demostrada en la patología a la que está dirigida el fármaco en cuestión.

El objetivo es estudiar la eficacia y la seguridad del psicofármaco respecto a los otros fármacos ya disponibles y comercializados en pacientes tanto a corto como a largo plazo.

En las fases anteriores no siempre se hacían diseños estrictos desde un punto de vista metodológico, pero los estudios de fase III deberían ser siempre:

- **Controlados**; es decir, se tendrían que comparar dos o más grupos. No sería muy válido estudiar un único tratamiento. Por motivos éticos, además del tratamiento experimental y un tratamiento de referencia con el cual se quiere comparar su efectividad, no siempre puede haber un grupo placebo, como sería deseable.
- **Aleatorizados**, en los que el grupo de pertenencia del sujeto se ha decidido al azar.
- **A doble ciego**, en los que ni el paciente ni el profesional de la salud saben el grupo de pertenencia del paciente.

Muchas veces se hacen diseños intrasujeto cruzados (simples o latinos) estratificando por la gravedad de la psicopatología.

Si los resultados son positivos, el fármaco no provoca efectos secundarios graves y **funciona mejor que otros fármacos disponibles**, y la empresa farmacéutica envía estos datos a la administración correspondiente, que decide si se comercializa ya el psicofármaco. De todos modos, aquí no finaliza la evaluación del psicofármaco.

#### 5.2.4. Fase IV

La fase IV también se denomina **farmacovigilancia** y es **posterior a la comercialización** del psicofármaco. No consiste exactamente en ensayos clínicos controlados, sino que se hace mediante estudios epidemiológicos y notificaciones espontáneas de profesionales de la salud, los cuales pueden llevar a estudios posteriores más controlados metodológicamente. Esta fase es de gran interés, ya que al hacerse en la población general tiene en cuenta aspectos no considerados antes, como la adherencia terapéutica; es decir, el grado de cumplimiento del tratamiento.

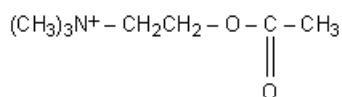
El objetivo es detectar nuevas indicaciones terapéuticas, efectos secundarios de poca incidencia, efectos a largo plazo y teratogénicos, interacciones farmacológicas y estudiar los efectos en poblaciones especiales (no estudiadas en otras fases).

## 6. Resumen de la neuroquímica del sistema nervioso central

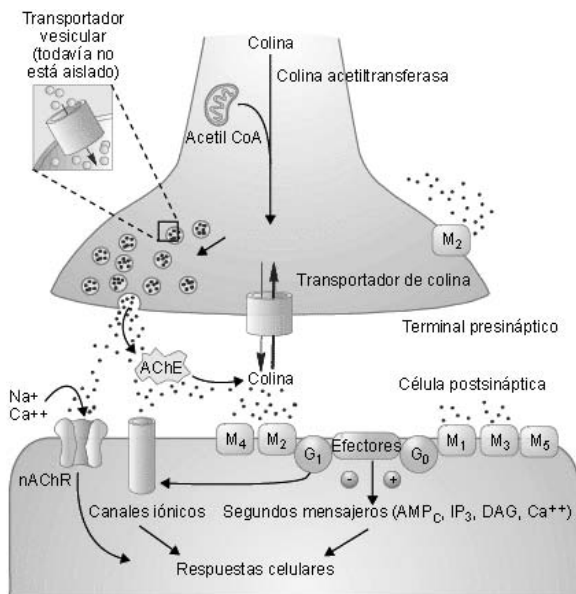
### 6.1. Resumen de los principales neurotransmisores

En este núcleo repasaremos sólo la farmacología de aquellos neurotransmisores en los que inciden los psicofármacos más importantes. En algunos de estos sistemas de neurotransmisores actúan, de hecho, distintas familias de psicofármacos, por lo cual nos referiremos a esto de nuevo en los capítulos respectivos. El objetivo de este apartado es nombrar sólo las vías de síntesis y de degradación del neurotransmisor, su localización en el SNC y los diferentes subtipos de receptores que tienen, para de esta manera facilitar la comprensión de los mecanismos de acción de los psicofármacos. Otros sistemas de neurotransmisores o neuromoduladores que son afectados por psicofármacos más concretos, como por ejemplo, la adenosina (sobre la cual actúan las metilxantinas, los opioides endógenos (sobre los cuales actúan drogas como la morfina o la heroína) o los endocannabinoides (sobre los cuales actúan los derivados del *Cannabis*) son comentados en el capítulo correspondiente.

#### 6.1.1. Acetilcolina (ACh)



Fórmula de la acetilcolina (ACh).



**Figura 19.** Repaso de la sinapsis colinérgica en el SNC, en el que se puede observar la síntesis de la ACh mediante la enzima colinaacetiltransferasa (CAT), su liberación, su degradación en el espacio sináptico por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), seguida de la recaptación del precursor colina, y su actuación sobre los receptores nicotínicos (nAChR) y muscarínicos (M1 a M5). Se especifican también los sistemas de segundos mensajeros acoplados a los receptores muscarínicos: AMPc, IP3, DAG y Ca<sup>++</sup>.

**Tabla III.** Principales características de los diferentes subtipos de receptores nicotínicos. Se especifican las diferentes subunidades que forman cada tipo de receptor que hay en el SNC, los ganglios autonómicos y el músculo y los fármacos agonistas y antagonistas selectivos.

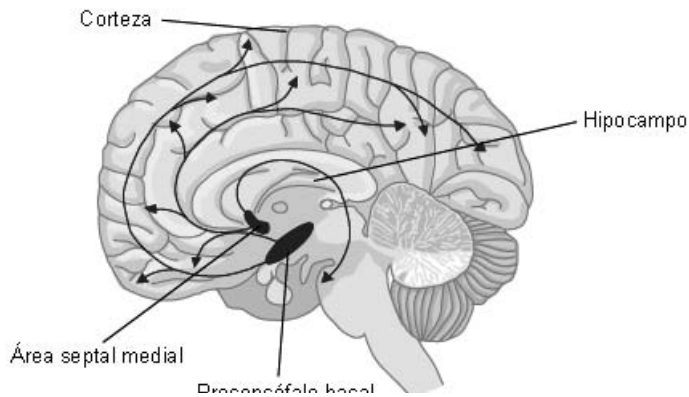
Nombre actual utilizado	Neuronal (SNC) (α bugarotoxinin-sensitivo)	Neuronal (SNC) (α bugarotoxinin-sensitivo)	Neuronal (ganglios autonómicos)	Muscular
Subunidad (dispuesta en pentámeros)	α <sub>4</sub> β <sub>2</sub> (principal) α <sub>3</sub> β <sub>4</sub> ¿α <sub>2</sub> ?α <sub>3</sub> ?	α <sub>7</sub> homómeros ¿α <sub>8</sub> ? ¿α <sub>9</sub> ? α <sub>9</sub> /α <sub>10</sub>	α <sub>7</sub> homómeros α <sub>3</sub> α <sub>5</sub> β <sub>4</sub> α <sub>3</sub> α <sub>5</sub> β <sub>2</sub> β <sub>4</sub>	α <sub>1</sub> β <sub>1</sub> δγ
Agonistas selectivos de receptores	Citisina RJR-2403 Epibatidina Anatoxina A ABT-418 A-85380 DBO-83	Anatoxina A DMAC GTS-21 AR-R-17779	Epibatidina SIB-1553 <sup>a</sup> DMPP	Epibatidina Anatoxina A TMA
Antagonistas selectivos de receptores	Mecamilamina Dihidro-β-eritroidina Erisodina α-conotoxina AulB (α <sub>3</sub> β <sub>4</sub> ) α-conotoxina MII (α <sub>3</sub> β <sub>2</sub> )	Metilicaconitina α-bugarotoxina α-conotoxina IMI	Hexamethonium ¿Clorisondamina? ¿Mecamilamina? κ-bugarotoxina	α- bugarotoxina



**Tabla IV.** Receptores colinérgicos muscarínicos

Receptor	Proteína G y segundo mensajero	Función celular	Localización	Agonistas (Carbacol, Pilocarpina, Oxotremorina)	Antagonistas (Atropina, Escopolamina, *QNB)
M <sub>1</sub>	G <sub>q/11</sub> (PLC, IP <sub>3</sub> /DAG)	Excitatoria	SNC (córtex, hipocampo, estriado).	McN-A-343	Pirenzepina Telenzepina
M <sub>2</sub>	G <sub>i/o</sub> (-AC, ↓AMPc)	Inhibitoria	Corazón SNC (tálamo, prosencéfalo).	-	Metoctramina Galamina Himbacina
M <sub>3</sub>	G <sub>q/11</sub> (PLC, IP <sub>3</sub> /DAG)	Excitatoria	Glandular (p. ej.: glándulas salivales). Musculatura lisa (p. ej.: bronquios). SNC (córtex, hipocampo, tálamo).	-	4-DAMP
M <sub>4</sub>	G <sub>i/o</sub> (-AC, ↓AMPc)	Inhibitoria	SNC (córtex, hipocampo, estriado).	-	Himbacina Tropicamida
M <sub>5</sub>	G <sub>q/11</sub> (PLC, IP <sub>3</sub> /DAG)	Excitatoria	Varios (SNC: sustancia negra, glándulas salivales, iris).	-	4-DAMP

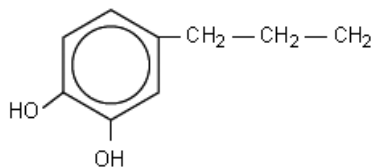
QNB: Quinuclidinilo bencilato



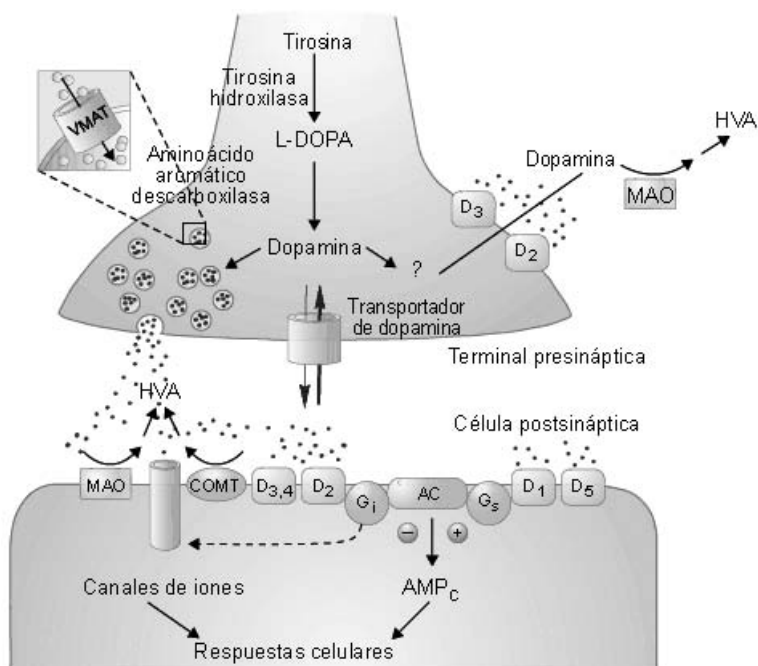
**Figura 20.** Principales vías colinérgicas en el SNC humano. Hay que destacar el prosencéfalo basal, que incluye el núcleo de Meynert, origen de muchas de las neuronas colinérgicas, el cual está afectado en la enfermedad de Alzheimer.

Drogas como la nicotina o ciertos psicofármacos denominados colectivamente potenciadores cognitivos son algunos de los ejemplos de sustancias psicoactivas que actúan sobre el sistema colinérgico.

### 6.1.2. Dopamina (DA)



Fórmula de la dopamina (DA).

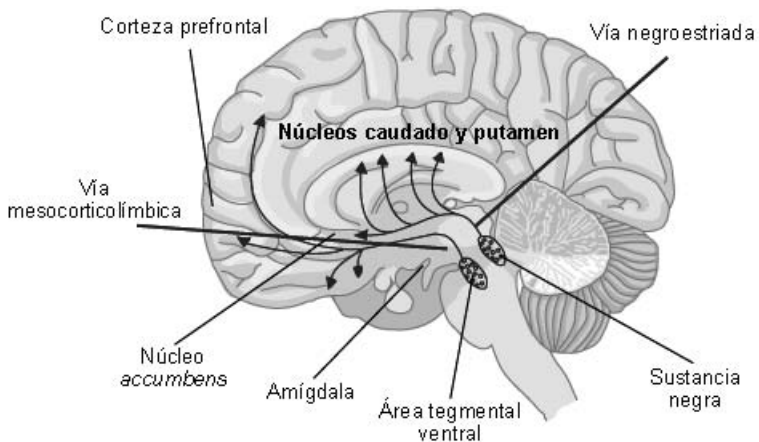


**Figura 21.** Repaso de la sinapsis dopaminérgica. Se indica su síntesis a partir de la L-DOPA por la enzima aminoácido-aromático descarboxilasa, su liberación, recaptación y degradación por las enzimas MAO (monoaminoxidasa) y COMT (catecol-O-metil-transferasa). Se observa también el HVA (ácido homovanílico, metabolito de la DA). También se muestra el VMAT (transportador vesicular de las monoaminas). Todos los receptores de la DA (D<sub>1</sub> a D<sub>5</sub>) son metabotrópicos y están acoplados de manera positiva (G<sub>s</sub>) o negativa (G<sub>i</sub>) a la AC (adenil ciclasa).

**Tabla V.** Principales características de los diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos

Receptor	Agonistas <sup>1</sup>	Antagonistas <sup>1</sup>	Proteína G	Áreas de localización
D <sub>1</sub>	SKF82958* SKF81297*	SCH23390* SKF83566, haloperidol	G <sub>s</sub>	Neostriado, corteza cerebral, tubérculo olfatorio, núcleo <i>accumbens</i>
D <sub>2</sub>	Bromocriptina*	Racloprida, sulpirida, haloperidol	G <sub>i/o</sub>	Neostriado, tubérculo olfatorio, núcleo <i>accumbens</i>
D <sub>3</sub>	Quinpirol* 7-OH-DPAT	Racloprida	G <sub>i/o</sub>	Núcleo <i>accumbens</i> , islas de Calleja
D <sub>4</sub>		Clozapina	G <sub>i/o</sub>	Encéfalo medial, amígdala
D <sub>5</sub>	SKF38393	SCH23390	G <sub>s</sub>	Hipocampo, hipotálamo

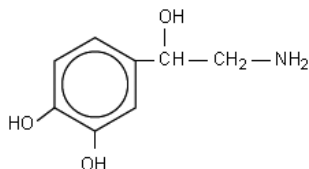
<sup>1</sup> Los asteriscos indican agonistas y antagonistas selectivos. Se especifican los fármacos agonistas y antagonistas, el tipo de proteína G asociada y la localización en el cerebro de rata.



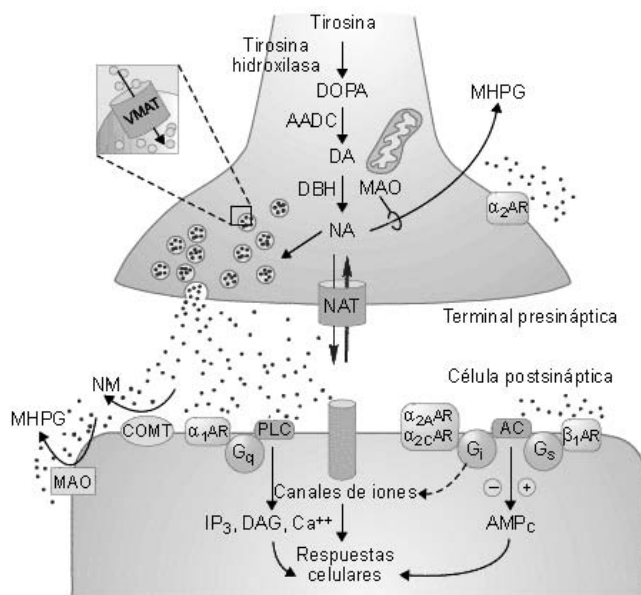
**Figura 22.** Principales vías dopaminérgicas en el SNC humano. Hay que destacar la vía nigroestriada que se inicia en la sustancia negra y finaliza en los núcleos caudado y putamen, y la vía mesocorticolímbica que empieza en la VTA (área tegmental ventral) y finaliza en diferentes zonas de la corteza y del sistema límbico, entre las cuales hay que destacar la corteza prefrontal y el núcleo *accumbens*.

Muchos psicofármacos actúan sobre la transmisión dopaminérgica, como las drogas adictivas, los antipsicóticos e incluso ciertos antidepresivos.

### 6.1.3. Noradrenalina (NA)



Fórmula de la noradrenalina (NA).

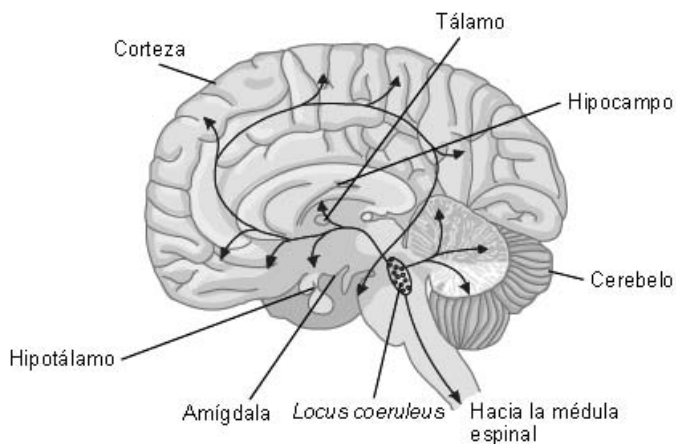


**Figura 23.** Repaso de la sinapsis noradrenérgica. Se indica su síntesis a partir de la DA por la enzima DBH (dopamina- -hidroxilasa), su liberación, recaptación por el NAT (transportador de NA) y degradación por las enzimas MAO (monoaminooxidasa) y COMT (catecol-O-metil-transferasa). Se observa también el MHPG (3-metoxi-4-hidroxi fenetilenglicol, metabolito de la NA). También se muestra el VMAT (transportador vesicular de las monoaminas). Todos los receptores de la NA ( $\alpha_1$  y  $\beta_1$  AR) son metabotrópicos. Pueden estar acoplados de una manera positiva o negativa a la AC (adenil ciclasa) o bien acoplados a la fosfolipasa C (PLC). Los receptores  $\alpha_2$  pueden estar de manera presináptica (en terminales y en soma-dendritas) y postsináptica. Otras abreviaturas: AMPc –adenosinamonofosfato cíclico; IP<sub>3</sub> –inositol trifosfato; DAG –diacilglicerol; G<sub>s</sub> y G<sub>i</sub> –proteínas G estimuladoras e inhibitoras de la AC; G<sub>q</sub> –proteína G estimuladora de la PLC; NM –normetanefrina; AADC –aminoácido-aromático descarboxilasa.

**Tabla VI.** Principales características de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos.

Receptor	Agonistas	Antagonistas	Proteína G	Áreas de localización
$\alpha_{1A}$	A61603* Fenileprina Metoxamina	Nigulpidinae* Prazosina Indoramina	$G_{q/11}$	Corteza Hipocampo
$\alpha_{1B}$	Fenileprina Metoxamina	Espiperona Prazosina Indoramina	$G_{q/11}$	Corteza Tronco del encéfalo
$\alpha_{1D}$	Fenileprina Metoxamina	Prazosina Indoramina	$G_{q/11}$	
$\alpha_{2A}$	Oximetazolina*, clonidina	Yoimbina, rauwolscina, prazosina	$G_{i/o}$	Corteza, tronco del encéfalo; encéfalo medio, médula espinal
$\alpha_{2B}$	Clonidina	Yoimbina, rauwolscina, prazosina	$G_{i/o}$	Diencéfalo
$\alpha_{2C}$	Clonidina	Yoimbina, rauwolscina, prazosina	$G_{i/o}$	Ganglios basales, corteza, cerebelo, hipocampo
$\beta_1$	Isoproterenol, terbutalina*	Alprenolol*, betaxolol*, propranolol*	$G_s$	Núcleo olfativo, corteza, núcleos del cerebelo, núcleos del tronco del encéfalo, médula espinal
$\beta_2$	Procaterol*, zinterol*	Propranolol	$G_s$	Bulbo olfatorio, corteza piriforme, hipocampo, corteza cerebelosa
$\beta_3$		Pindolol*, bupranolol*, propranolol*	$G_s/G_{i/o}$	

Los asteriscos indican agonistas y antagonistas selectivos. Principales características de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos. Se especifican los fármacos agonistas y antagonistas, el tipo de proteína G asociada y la localización en el cerebro de rata.

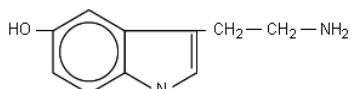


**Figura 24.** Principales vías noradrenérgicas en el SNC humano. La mayoría de las somas están en el locus coeruleus (LC) en el tronco del encéfalo, y las proyecciones se extienden de manera descendente y ascendente a amplias zonas corticales y subcorticales.

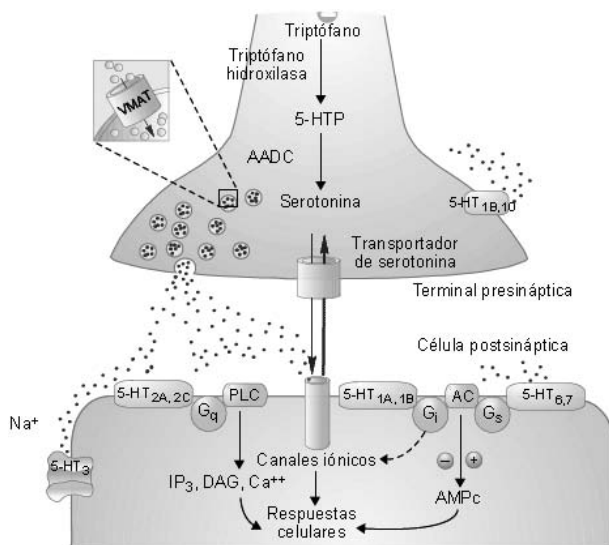
Distintos psicofármacos, como ciertos antidepresivos y ansiolíticos, afectan a la transmisión noradrenérgica, como veremos posteriormente.

La cuestión de los antidepresivos se trata también en el capítulo “Psicofarmacología de los trastornos del estado de ánimo” y para los ansiolíticos, se puede consultar el capítulo “Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de ansiedad” de esta obra.

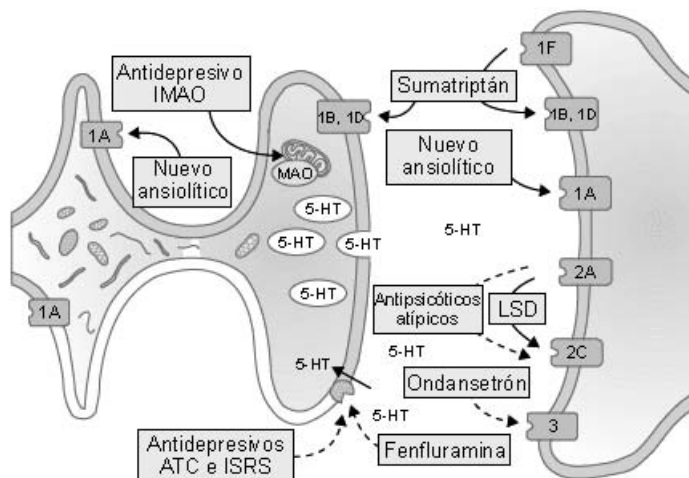
### 6.1.4. Serotonina (5-HT)



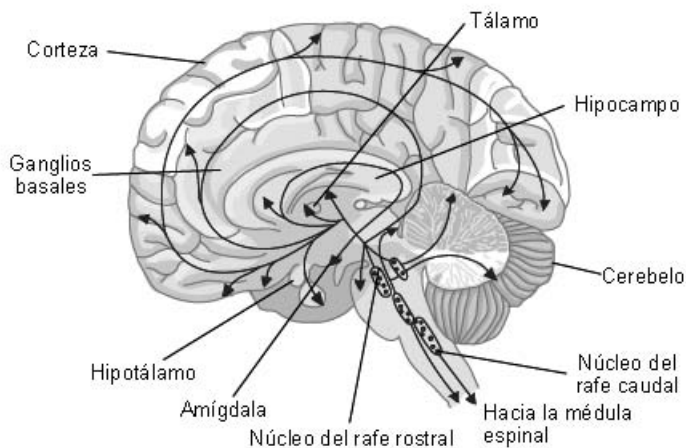
Fórmula de la serotonina (5-HT).



**Figura 25.** Repaso de la sinapsis serotoninérgica. El neurotransmisor es sintetizado a partir del triptófano en un proceso de dos pasos que involucra a las enzimas triptófano hidroxilasa (que produce 5-hidroxi-triptófano, 5-HTP) y el aminoácido aromático descarboxilasa (AADC). En el espacio sináptico puede ser recaptado por un transportador específico. Es introducido en las vesículas por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT). Se muestran también los receptores metabotrópicos postsinápticos 5-HT tipo 1A, 1B, 2A, 2C, 4, 6 y 7, y los receptores presinápticos tipo 1D, y también el receptor ionotrópico tipo 3. Los receptores 5-HT tipo 1A y 1D son autorreceptores y son básicamente homólogos, pero mientras que los 1A están localizados en las dendritas y la soma de la neurona serotoninérgica, los 1D están en los terminales presinápticos de las neuronas serotoninérgicas. Los receptores 1B sólo se encuentran en roedores y son análogos de los 1D en humanos. En el terminal presináptico, la 5-HT puede ser degradada por la enzima monoaminoxidasa (MAO) (no indicado), produciéndose el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). Otras abreviaturas: AC –adenil ciclasa; AMPc –adenosinamonofosfato cíclico; PLC–fosfolipasa C; IP<sub>3</sub> –inositol trifosfato; DAG –diacilglicerol; G<sub>s</sub> y G<sub>i</sub> –proteínas G estimuladoras e inhibitoras de la adenil ciclasa (AC); G<sub>q</sub> –proteína G estimuladora de la fosfolipasa C.



**Figura 26.** Efecto de diferentes psicofármacos en la sinapsis serotoninérgica. En líneas continuas están representados los fármacos que actúan como agonistas y, en líneas discontinuas, los que actúan como inhibidores o antagonistas. El sumatriptán se utiliza como antimigrañoso. Los ATC (antidepresivos tricíclicos), los IMAOS (inhibidores de la MAO) y los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT) se utilizan como antidepresivos. Algunos ansiolíticos actúan sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Drogas alucinógenas como el LSD y antipsicóticos atípicos actúan sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. El ondansetrón, además de tener otras aplicaciones más experimentales, se utiliza para combatir las náuseas de la quimioterapia contra el cáncer y actúa sobre los receptores 5-HT<sub>3</sub>.



**Figura 27.** Repaso de las vías serotoninérgicas en el SNC humano, en el que se observa cómo los somas de las neuronas serotoninérgicas están situados en los núcleos del rafe, en el tronco del encéfalo, y envían proyecciones ascendentes y descendentes. Hay que destacar la amplia inervación que recibe la corteza cerebral.

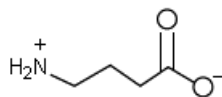
**Tabla VII.** Características principales de los receptores de la serotonina (5-HT) en el SNC

Receptores	Agonistas	Antagonistas	Proteína-G y sistema de segundos mensajeros	Localización	Distribución
5-HT <sub>1A</sub>	8-OH-DPAT Buspirona Gepirona	Way-100635	G <sub>s</sub> AC, ↓AMPC	Postsináptica (p. ej. hipocampo) y presináptica (autorreceptor, p. ej. Rafe)	Hipocampo (giro dentado, capas CA1 y CA3), <i>septum</i> lateral, rafe dorsal, corteza entorrinal, amígdala (central)
5-HT <sub>1B</sub> (5-HT <sub>1DB</sub> )	Sumatriptan Zolmitriptan	NAS-181	G <sub>i/o</sub> AC, ↓AMPC	Postsináptica y presináptica (autorreceptor y heterorreceptor)	Ganglios basales, hipocampo, sustancia negra, núcleo olivar pretektal, <i>subiculum</i> dorsal, <i>culliculli</i> superior, sistema trigeminovascular
5-HT <sub>1D</sub> (5-HT <sub>1Do</sub> )	Sumatriptan Zolmitriptan	GR-127930	G <sub>s</sub> AC, ↓AMPC	Postsináptica y presináptica (autorreceptor)	Ganglios basales, hipocampo, <i>accumbens</i> , sustancia negra, <i>locus coeruleus</i> , rafe dorsal, corteza frontal, córtex olfativo, sustancia gris periacueductal, médula espinal, nervio trigémino
5-HT <sub>1E</sub>	BRL-54443	-	G <sub>i/o</sub> AC, ↓AMPC	No determinado	Corteza frontoparietal, corteza entorrinal, estriado ( <i>caudado-putamen</i> ), <i>septum</i> , <i>claustrum</i> , hipocampo (giro dentado, capas CA1 y CA3), amígdala
5-HT <sub>1F</sub>	BRL-54443	Ro-63-0563	G <sub>i/o</sub> AC, ↓AMPC	Presináptica (autorreceptor)	Corteza frontoparietal (capas II-IV), córtex cingulado, córtex entorrinal, estriado ( <i>caudado-putamen</i> ), <i>septum</i> , <i>claustrum</i> , hipocampo (giro dentado, capas CA1 y CA3), amígdala, rafe dorsal
5-HT <sub>2A</sub>	LSD Mescalina Psilocibina	Ketanserina Ritanserina MDL-100907	G <sub>q/11</sub> , PLC, ↑IP <sub>3</sub> , ↑Ca <sup>2+</sup> , ↑DAG	Postsináptica	Corteza frontal, córtex piriforme, neocórtex (capa IV), núcleo caudado, <i>accumbens</i> , tubérculo olfativo, <i>claustrum</i> , hipocampo
5-HT <sub>2B</sub>	mCPP	PRX-08066	G <sub>q/11</sub> , PLC, ↑IP <sub>3</sub> , ↑Ca <sup>2+</sup> , ↑DAG	Postsináptica	Cerebelo, <i>septum</i> lateral, amígdala medial, núcleo caudado, hipotálamo dorsal
5-HT <sub>2C</sub>	mCPP Metaclopramidopirazina	Mesulergina	G <sub>q/11</sub> , PLC, ↑IP <sub>3</sub> , ↑Ca <sup>2+</sup> , ↑DAG	Postsináptica	Plexo coroideo, neocórtex (capa III), núcleo olfativo, córtex piriforme y cingulado, <i>accumbens</i> , hipocampo (capas CA1 a CA3), sustancia negra, <i>globus pálido</i> , amígdala, habécula lateral, sustancia gris (central)
5-HT <sub>3</sub> (5-HT <sub>3A</sub> y 5-HT <sub>3B</sub> )	Pumostetrag SR-57227A	Ondansetron Gransetron	Ionotrópico (acoplado a canal iónico, Na <sup>+</sup> )	Postsináptica	Córtex, hipocampo, núcleo del tracto solitario (núcleo gelatinoso)
5-HT <sub>4</sub> (5-HT <sub>4A</sub> y 5-HT <sub>4B</sub> )	Mosapride Prucalopride	GR-113808	G <sub>s</sub> AC, ↑AMPC	Postsináptica	Hipocampo (CA1), <i>accumbens</i> , núcleo caudado, amígdala, <i>culliculli</i> , sustancia negra
5-HT <sub>5</sub> (5-HT <sub>5A</sub> y 5-HT <sub>5B</sub> )	-	SB-699551 RL-603	5-HT <sub>5A</sub> : G <sub>i/o</sub> AC, ↓AMPC 5-HT <sub>5B</sub> : no determinado	Postsináptica y presináptica	5-HT <sub>5A</sub> : Hipocampo (giro dentado, capas CA1 a CA3), hipotálamo, bulbo olfativo, córtex, tálamo, estriado, médula espinal 5-HT <sub>5B</sub> : hipocampo ( <i>subiculum</i> , CA1), núcleo habenuar, bulbo olfativo, corteza entorrinal y piriforme, núcleo supraóptico
5-HT <sub>6</sub>	WAY-181187	Ro-65-7199 LuAE-58054	G <sub>s</sub> AC, ↑AMPC	Postsináptica	PFC, córtex piriforme, núcleo caudado, hipocampo (giro dentado, capas CA1 a CA3), <i>accumbens</i> , tubérculos olfatorios
5-HT <sub>7</sub> (5-HT <sub>7A-D</sub> )	As-19	SB-258719 DR-4485	G <sub>s</sub> AC, ↑AMPC	Postsináptica	Tálamo, hipotálamo, hipocampo, córtex, amígdala, núcleo supraquiasmático

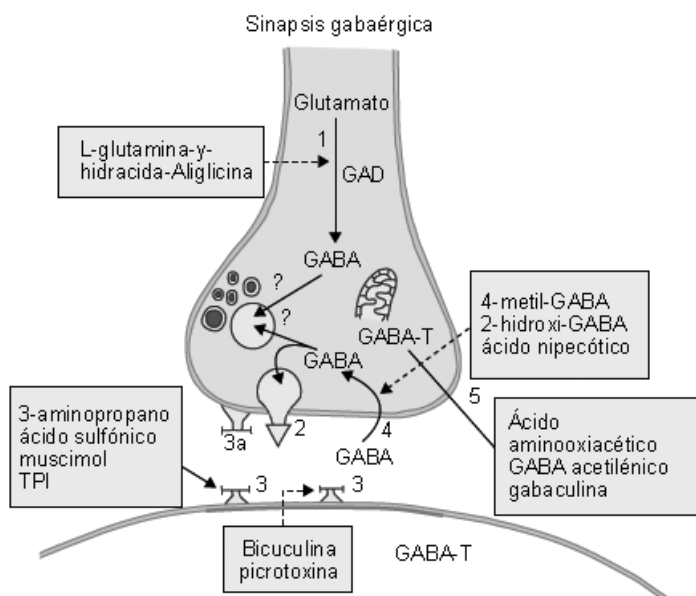
\*GS: proteína G acoplada positivamente a la enzima adenilato ciclasa (AC), lo que conduce a la producción de AMPc (adenosín monofosfato cíclico); Gi/o: proteína G acoplada negativamente a la enzima AC; Gq/11: proteína G acoplada positivamente a la enzima fosfolipasa-C (PLC), que induce a la formación y liberación intracelular de IP3 (inositol trifosfato), Ca<sup>2+</sup> (ión calcio) y DAG (diacilglicerol).



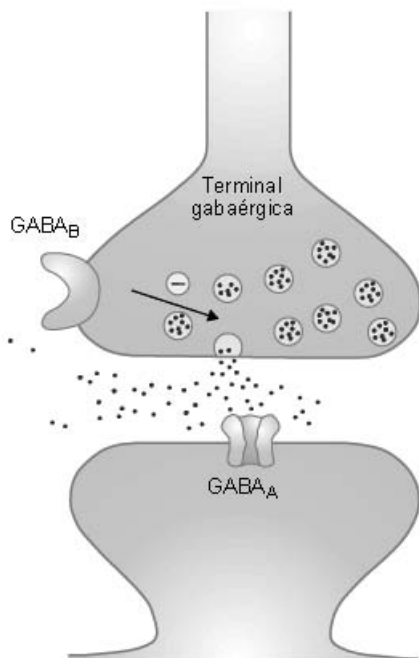
### 6.1.5. GABA



Fórmula del GABA.



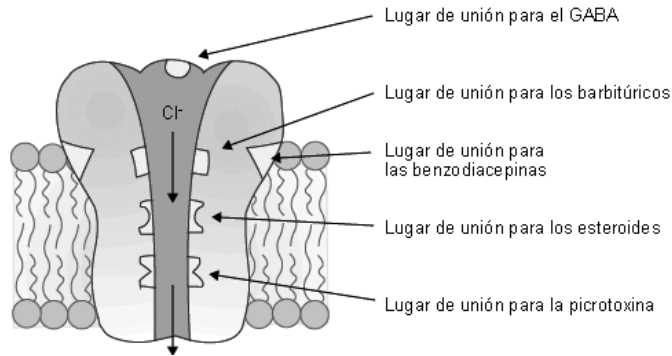
**Figura 28.** Repaso de la sinapsis gabaérgica. Este aminoácido se sintetiza a partir del glutamato gracias a la enzima GAD (ácido glutámico descarboxilasa), proceso que puede ser inhibido por distintos fármacos (1). Se muestra también su liberación (2). Una vez liberada, puede actuar sobre receptores postsinápticos (3) o presinápticos (3a), proceso que puede ser también bloqueado por diferentes fármacos. Distintos agentes también pueden inhibir su recaptación hacia el terminal presináptico (4). También se puede dar recaptación por las células gliales adyacentes (no mostrada). El metabolismo se realiza por la enzima GABA transaminasa (GABA-T) y puede ser bloqueado por distintos mecanismos (5).



**Figura 29.** Los receptores GABA<sub>A</sub> suelen ser postsinápticos y los GABA<sub>B</sub> presinápticos, aunque también se pueden encontrar en localización postsináptica.

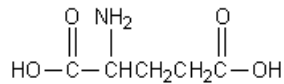
**Tabla VIII.** Principales características de los diferentes subtipos de receptores gabaérgicos

Receptor	Tipo	Localización	Agonistas	Antagonistas	Moduladores (tipo de modulación, +/-)
GABA <sub>A</sub>	Ionotrópico (Canal Cl <sup>-</sup> )	SNC (cerebro y médula espinal)	Muscimol	Bicucullina	Benzodiazepinas (+) Barbitúricos (+) Neuroesteroides (+) Etanol (+) Picrotoxina (-)
GABA <sub>B</sub>	Metabotrópico (Gi/O)	SNC (cerebro y médula espinal)	Baclofén	Faclofén	—
GABA <sub>C</sub>	Ionotrópico (Canal Cl <sup>-</sup> )	SNC (retina)	CACA (ácido cis-4-aminocrotónico)	Fluotracén	Picrotoxina (-)

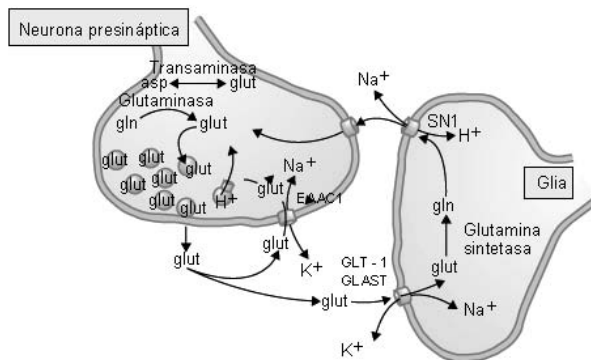


**Figura 30.** Estructura del receptor GABA<sub>A</sub> en el que se pueden observar los diferentes lugares de unión. Hay que destacar que fármacos con utilidades terapéuticas como las benzodiazepinas o los barbitúricos modulan positivamente este complejo receptor. El alcohol también modula positivamente el receptor, sin conocerse exactamente el lugar de acción.

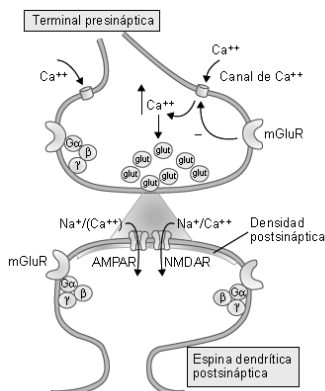
### 6.1.6. Aminoácidos excitadores



Fórmula del glutamato.



**Figura 31.** Repaso de la síntesis y degradación del glutamato. El glutamato (glut) se puede formar a partir de la glutamina (gln), por medio de la enzima glutaminasa, o a partir del aspartato (asp) por medio de la transaminasa. Después de ser liberado puede interactuar con los receptores presinápticos o postsinápticos (no mostrados) o bien ser recaptado por la neurona (por el sistema de recaptación denominado EAAC1) o por la glia (por los sistemas de recaptación denominados GLT-1 y GLAST). Dentro de la célula glial, el glutamato se convierte en glutamina por medio de la glutamina sintetasa, la cual es transportada fuera de la célula glial por el sistema denominado SN1 y puede volver a ser recaptada por el terminal presináptico de la neurona.

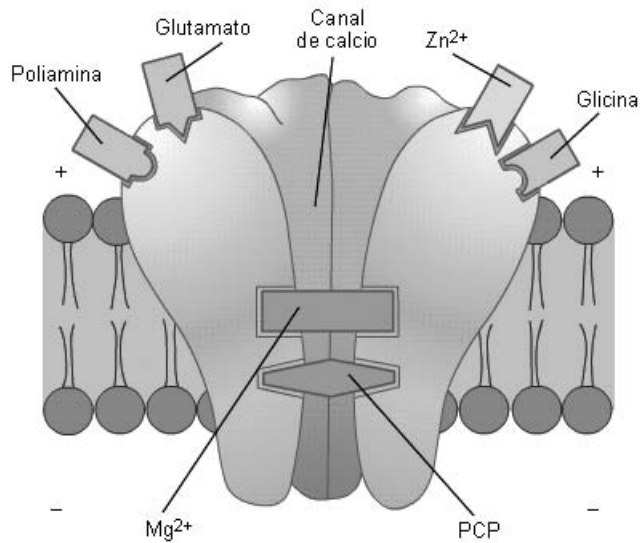


**Figura 32.** Los receptores AMPAR y NMDAR son ionotrópicos y postsinápticos, mientras que los mGluR son metabotrópicos y pueden ser presinápticos (inhibidores) o postsinápticos. Aquí no está mostrado el receptor kainato, que es ionotrópico, y puede ser presináptico o postsináptico, según la sinapsis.

**Tabla IX.** Principales características de los diferentes subtipos de receptores de los aminoácidos excitadores

Receptor	NMDA		AMPA	Kainato	mGluR
	Lugar de unión del glutamato	Lugar de unión de la glicina			
Agonistas selectivos de diferentes subtipos	NMDA	Glicina D-serina R(+)-HA-966 (parcial) L-687,414 (parcial)	AMPA S(-)-5-Flu Ácido quisquálico	Ácido kaínico Ácido domoico	I-AP <sub>4</sub> ACPD I-CCG-I
Antagonistas selectivos de diferentes subtipos	D(-)-AP-5 D(-)-AP-7 CGS-19755 CGP-37849 CGP-40116 CPP (±)-d-d-CPpene	7-cloroquinurénico 5, 7- dicloroquinunérico MNQX I-689,560	NBQX GYK1 52466		MCPG MPEP
Bloqueantes de canal	MK-801 fenciclidina (PCP)				
Agonistas selectivos de diferentes receptores	NMDA		AMPA	Ácido kaínico	I-AP-4
Antagonistas selectivos de diferentes receptores	d(-)-AP-5		CNQX	CNQX	MCPG
Vías del efector	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup>		Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup>	IP <sub>3</sub> y DAG

Se especifican los fármacos agonistas y antagonistas, los bloqueadores del canal -antagonistas no competitivos las vías efectoras –el tipo de canal asociado y los sistemas de segundos mensajeros, inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG).



**Figura 33.** Estructura del receptor NMDA de los aminoácidos excitadores en la que se pueden observar los diferentes lugares de unión. Hay que destacar que drogas adictivas como la fenciclidina (PCP) y la ketamina se unen también al complejo, actuando como antagonistas no competitivos. El alcohol también modula negativamente el receptor, sin conocerse exactamente el lugar de acción.

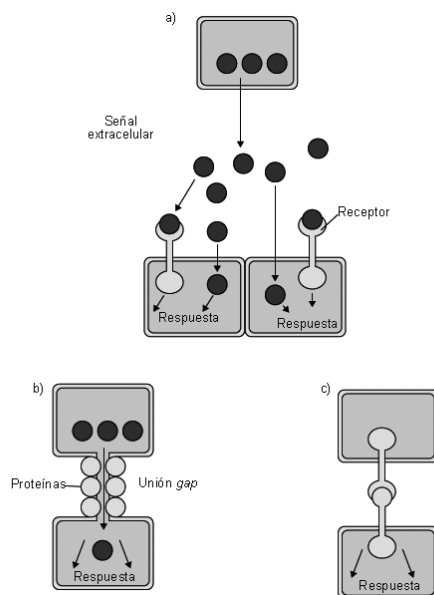
## Capítulo II

**Bases moleculares de la comunicación química**

Ferran Balada Nicolau

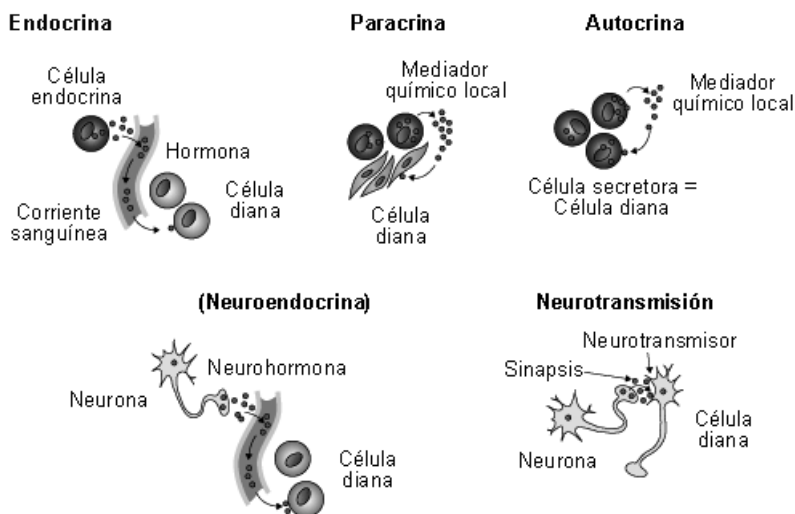
**1. Introducción**

Muchos son los factores que intervienen en el correcto funcionamiento de un organismo pluricelular. Entre estos factores un elemento esencial es la comunicación entre células. Esta comunicación puede ser llevada a cabo mediante diferentes mecanismos.



**Figura 1.** Principales mecanismos de comunicación intercelular. a) comunicación mediante sustancias químicas; b) comunicación mediante uniones *gap*. Las uniones *gap* son conexiones directas entre células. Estas uniones tienen un recubrimiento de proteínas (dibujadas en forma de círculos en la figura anterior), que puede tener una influencia reguladora sobre el transporte; c) comunicación mediante proteínas de superficie. Fuente: Krauss, 2003.

Así, podemos hablar de la existencia de **sinapsis eléctricas**, que permiten la comunicación directa entre los citoplasmas de dos células, o los contactos que se realizan a través de **moléculas señalizadoras** presentes en la membrana celular. Aparte de estos dos sistemas existe un mecanismo fundamental que es la comunicación química entre las células. Este tipo de comunicación implica que una célula sintetice y libere una molécula química que interactuará con otra célula, lo que provocará una respuesta.



**Figura 2.** Tipos de comunicación química. Fuente: Vauquelin y Mentzer, 2007.

Tres son los sistemas que utilizan la comunicación química: el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario. La molécula química que sirve para la comunicación química en el sistema nervioso recibe el nombre de **neurotransmisor**. Las **hormonas** son las moléculas químicas del sistema endocrino, mientras que las **citocinas** son las que intervienen en el sistema inmunitario.

### Neurotransmisor

Sustancia liberada por la neurona presináptica a consecuencia de una excitación neuronal que, mediante la sinapsis, estimula o inhibe las células postsinápticas. Molécula de peso molecular bajo por la que las neuronas se comunican con otras neuronas o con otros tipos de células, como fibras musculares, y provocan cambios en el potencial de membrana.

### Hormona

Sustancia química producida por células endocrinas, con un efecto específico regulador del metabolismo o de la actividad de unos tejidos determinados. Compuesto químico secretado por las glándulas endocrinas, emitido directamente hacia la circulación sanguínea o

a otros compartimentos extracelulares del medio interno, capaz de interactuar con receptores y dar lugar a cambios en funciones orgánicas, celulares o metabólicas.

### **Citocinas**

Proteína con función reguladora, de peso molecular bajo, secretada por diferentes tipos celulares en respuesta a diferentes estímulos, que afecta al comportamiento de estas mismas células o al de otras. Interviene en procesos inmunitarios e inflamatorios.

En cualquier caso, los tipos de moléculas y los mecanismos de acción que intervienen en la comunicación química en nuestro organismo son los mismos en los tres sistemas funcionales antes mencionados. Por ello, pasaremos a comentar los aspectos principales de los mecanismos implicados en la comunicación química independientemente de los sistemas concretos.

## **2. Moléculas de comunicación química**

Son muchas las moléculas químicas que pueden actuar como comunicadoras entre células. Con el fin de poder organizar su estudio, clasificaremos las sustancias que intervienen en la comunicación química en dos grandes grupos: *ligandos no peptídicos* y *ligandos peptídicos* o *proteicos*. La principal razón que nos ha llevado a adoptar esta clasificación ha sido que en el caso de los primeros ligandos éstos suelen ser compuestos bioactivos sintetizados *de novo* o modificaciones de otros compuestos químicos obtenidos principalmente de la dieta; mientras que en el caso de los ligandos peptídicos o proteicos, éstos son sintetizados directamente a partir de un proceso de transcripción y traducción genética con ligeras modificaciones posteriores en algunos casos.

### **2.1. Ligandos no peptídicos**

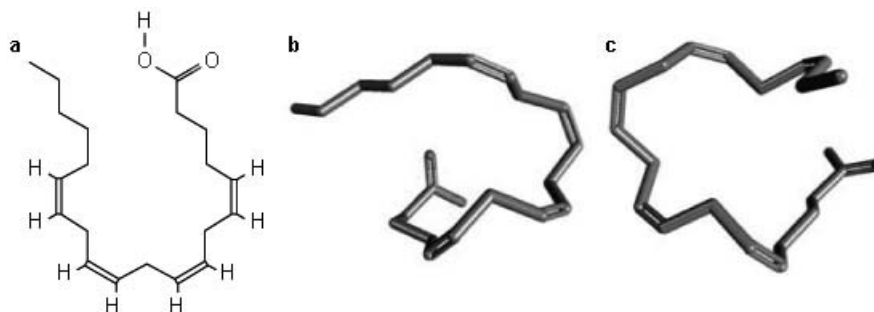
La lista de ligandos no peptídicos y sus receptores está en constante crecimiento. Estas moléculas, gracias a su volumen, pueden interactuar con facilidad en múltiples lugares. Los principales ligandos no peptídicos descritos los podemos clasificar en los siguientes grupos:

- 1) **Iones inorgánicos.** Probablemente, moléculas como el calcio o el magnesio sean las sustancias químicas utilizadas en la comunicación intercelular por las primeras células que aparecieron. El calcio puede actuar tanto a nivel de la membrana celular como intracelularmente. Las acciones más conocidas del calcio son las acciones intracelulares como respuesta a otra sustancia química. Además de estos cambios intracelulares, las células gliales tienen la capacidad de establecer comuni-



caciones intercelulares por medio del calcio. Estos iones no pueden atravesar libremente las membranas celulares y requieren canales para penetrar en el interior de las células. También se han descrito receptores de membrana con lugares específicos de unión para estos iones.

- 2) **Gases.** En los últimos años se ha descrito que gases como el monóxido de nitrógeno (NO) o el monóxido de carbono (CO) se producen en los organismos de manera natural y actúan como comunicadores químicos. La primera descripción sobre la intervención de NO en la comunicación entre células se hizo en 1987, cuando se identificó esta sustancia como la responsable de la relajación de las fibras de musculatura lisa, siendo liberada por las **células endoteliales**. El NO se sintetiza mediante la conversión de la arginina por parte de una familia de enzimas denominadas NO sintetasas.
- 3) **Purinas.** Los primeros documentos que destacaron las potentes acciones de los derivados de la adenina fueron publicados en 1929 por Drury y Szent- Györgyi. No obstante, hasta 1972 Burnstock no introdujo el término **purínico** para denominar las fibras nerviosas que utilizaban nucleótidos purínicos como principales neurotransmisores. Posteriormente, en 1976 se describieron los primeros receptores purínicos. La aceptación de que derivados de la adenina actúan como transmisores químicos hubo de vencer una gran resistencia debido a que, en primer lugar, se describió el importante papel de estas sustancias en el metabolismo intracelular.
- 4) **Lípidos: esteroides eicosanoides.** Los principales orígenes de los **esteroides** en los vertebrados son las **glándulas suprarrenales** y las **gónadas**. Estas sustancias presentan como característica común una estructura derivada del **ciclo pentano-fenantreno**. Esta sustancia es un hidrocarburo policíclico aromático compuesto por tres anillos fusionados de benceno (fenantreno) asociado a un anillo de ciclo-pentano. En los mamíferos tienen importantes funciones, entre las que podemos destacar las acciones hormonales que realizan los **corticosteroides**, las **hormonas sexuales** o la **vitamina D**. Todas estas hormonas presentan como característica común que se sintetizan a partir del colesterol, son sustancias liposolubles y atraviesan con facilidad las membranas celulares.  
Los **icosanoides** o **eicosanoides** son un conjunto de moléculas lipídicas obtenidas a partir de la oxigenación de los ácidos grasos esenciales de 18, 20 y 22 átomos de carbono tipo **ácido araquidónico**, **omega-3** y **omega-6**. En esta familia de moléculas debemos incluir sustancias como las **prostaglandinas**, los **tromboxanos** y los **leucotrienos**. Entre los derivados de los icosanoides encontramos la **anandamida** y otros **endocannabinoides**.



**Figura 3.** a) Estructura molecular de icosanoides; b) Estructura del ácido araquidónico; c) estructura del ácido eicosapentanoico. Fuente: The PubChem project.

- 5) **Aminoácidos y derivados de los aminoácidos.** Existe un gran número de sustancias que actúan como neurotransmisores y/o hormonas que son aminoácidos o derivados de aminoácidos. Entre éstas podemos destacar la familia de las **catecolaminas**, que derivan del aminoácido tirosina, que da lugar a sustancias como la **dopamina**, la **norepinefrina** o la **epinefrina**. También derivan del aminoácido tirosina las **hormonas tiroideas**. Otra familia de neurotransmisores y hormonas son las **indolaminas** derivadas del triptófano, como la **serotonina** o la **melatonina**. También tiene una gran importancia como transmisor químico el **glutamato** y su derivado **GABA** (*gamma-aminobutyric acid*) u otros aminoácidos como la **histamina** o la **glicina**.
- 6) **Otras moléculas de señalización.** Además de los conjuntos de moléculas antes mencionados, debemos citar otras moléculas con un importante papel en la comunicación intercelular. Y entre estas moléculas destacan la **acetilcolina** y los **retinoides**:
- La acetilcolina fue el primer neurotransmisor descubierto. Se sintetiza gracias a la enzima colina acetiltransferasa, utilizando como precursores la colina, vitamina del complejo B y acetato.
  - Los retinoides incluyen el ácido retinoico y el ácido 9-cis retinoico. Ambos derivan del retinol, que se obtiene por transformación en los intestinos del principal compuesto de la vitamina A, el palmitato de retinal.

## 2.2. Ligandos peptídicos

Los péptidos y proteínas constituyen el principal grupo de moléculas de señalización del reino animal. Estas sustancias se sintetizan a partir de un gen mediante los procesos de transcripción y traducción, con posteriores modificaciones en algunos casos.

Existen varios factores que son relevantes para el funcionalismo de los péptidos y las proteínas. En primer lugar, podemos destacar el tamaño de la molécula. Existen moléculas que intervienen en la comunicación química de unos pocos aminoácidos: el TRH (*thyrotropin-releasing factor*) está constituido por sólo tres aminoácidos, mientras que otros están formados por centenares de aminoácidos. Otro aspecto importante para el funcionalismo de estas moléculas es su solubilidad. Los aminoácidos que en su radical contienen grupos iónicos suelen ser hidrofílicos, mientras que aquellos que tienen largas cadenas son más hidrofóbicos.

Teniendo presente estos aspectos podemos clasificar los ligandos peptídicos en diferentes subgrupos. Este aspecto es importante, ya que las moléculas podrán interactuar mejor o peor en función de su grado de solubilidad en el agua y las características del medio en el que se encuentre. Así, por ejemplo, la sangre o el líquido cefalorraquídeo son medios muy **hidrofílicos**, mientras que los tejidos lo son menos.

## Proteínas

La estructura de las proteínas es la siguiente:

- **Estructura primaria:** número y secuencia de los aminoácidos de una proteína.
- **Estructura secundaria:** ordenamiento geométrico de plegamientos de cortos segmentos (de 3 a 30 residuos) contiguos del polipéptido. Se estabiliza por medio de los puentes de hidrógeno entre los grupos C = O y NH del esqueleto del polipéptido.
- **Estructura terciaria:** configuración tridimensional de las diferentes estructuras secundarias para formar la cadena polipeptídica. Está determinada principalmente por las interacciones entre las cadenas laterales de los residuos constituyentes.
- **Estructura cuaternaria:** número, tipo y organización en el espacio de las proteínas constituidas por diferentes polipéptidos.

- 1) **Péptidos anfifílicos pequeños.** Denominamos **péptidos anfifílicos** a aquellos que presentan regiones **hidrofílicas** e **hidrofóbicas** al mismo tiempo en su molécula y, por lo tanto, pueden interactuar con los dos ambientes. Estos péptidos se caracterizan por estar formados por pocos aminoácidos, menos de 15, y se considera que no tienen estructura terciaria. En este subgrupo podemos incluir neuropéptidos como GnRH (*gonadotropin-releasing factor*), TRH, somatostatinas, urotensina, encefalinas o colecistoquinina. También podemos incluir los péptidos de la neurohipófisis, oxitocina y vasopresina u hormona antidiurética, que presentan un puente disulfuro entre residuos de cisteína.
- 2) **Péptidos con estructura secundaria.** Los péptidos constituidos por un mayor número de aminoácidos, de 15 a 50 residuos, se caracterizan por presentar estructuras secundarias. En este apartado podemos incluir sustancias como ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), GHRH (*growth hormone releasing hormone*), CRH (*corticotropin-releasing hormone*) o el neuropéptido Y.

- 3) **Polipéptidos.** En este grupo debemos incluir todos aquellos péptidos constituidos por un gran número de aminoácidos. Este hecho provoca que suelen presentar una forma globular con los residuos más hidrofóbicos orientados hacia el interior, mientras que los residuos más hidrofílicos se localizan en la parte exterior de la molécula. Como ejemplos de este grupo podemos incluir la hormona del crecimiento, la prolactina, la leptina y las citocinas. También podemos incluir moléculas constituidas por dos cadenas polipeptídicas como FSH (*follicle-stimulating hormone*), LH (*luteinizing hormone*), TSH (*thyroid-stimulating hormone*), insulina, relaxina, activina e inhibina.

### 3. Transducción de señales en el interior celular

En el apartado anterior hemos visto las diferentes moléculas que actúan en la comunicación química en nuestro organismo. Estas sustancias actuarán sobre células diana y producirán respuestas celulares. No obstante, hasta que se produce la respuesta es necesario una serie de acontecimientos:

#### Transducción de señales

El concepto de transducción de señales es relativamente nuevo en biología. De hecho, no fue utilizado hasta el año 1977 en un artículo sobre fotorreceptores, y hasta 1979 no aparece en el título de ningún artículo. Finalmente, la publicación en *Nature* en 1980 de un artículo de Rodbell lo consolidó definitivamente. Este término había sido utilizado con anterioridad por físicos e ingenieros eléctricos para describir la conversión de energía o información de una forma a otra. Por ejemplo, la transducción de las ondas del sonido en señales eléctricas que se produce en un micrófono. A partir de este paralelismo se empieza a utilizar en biología.

- 1) Los receptores de membrana deben **transferir la información** al interior celular. Como hemos visto, la mayor parte de las sustancias implicadas en la comunicación celular son demasiado grandes o muy **polares**, solubles en agua y, por lo tanto, no pueden atravesar la membrana plasmática. Sólo un pequeño grupo de moléculas puede hacerlo gracias a su solubilidad en lípidos. En este último caso, las sustancias se unen a receptores directamente en el interior celular, como veremos más adelante. Para el resto de las sustancias será necesario que la información que transportan sea transferida al interior celular sin que estas sustancias entren en la célula. El proceso de transferencia se realiza gracias a proteínas presentes en la membrana celular, los receptores de membrana. Estas proteínas presentarán una zona a la que se unirá el mensajero químico, que modificará la estructura proteica, incluyendo las partes intracelulares de la proteína receptora.

- 2) **Liberación de segundos mensajeros** como consecuencia de la unión receptor-ligando. Como respuesta a esta unión se producen cambios en la concentración intracelular de sustancias de bajo peso molecular, los segundos mensajeros. En algunas ocasiones se puede producir la apertura de proteínas de canal presentes en la membrana celular, que modificará las concentraciones de iones. El aumento de concentración de segundos mensajeros y/o de iones puede producir varias acciones: la modificación de la actividad enzimática, cambios en la expresión génica, formación de nuevos segundos mensajeros, apertura de nuevos canales iónicos, etc. Por lo tanto, pequeños cambios en el entorno celular pueden provocar grandes cambios en el interior celular.
- 3) **Fosforilación de proteínas.** Incluir grupos fosfatos en los residuos de tirosina, serina o treonina de una proteína es uno de los métodos más habituales de transferir la información. Gracias a la introducción del grupo fosfato, que tiene una elevada polaridad, se modifica la actividad de la proteína. Esta acción suele ser catalizada por una enzima que recibe el nombre de **cinasa**, mientras que la acción contraria, eliminar el grupo fosfato de una proteína, está catalizada por una **fosfatasa**. La acción de las fosfatasas es necesaria para devolver el sistema a la situación inicial y permitir que la célula pueda volver a responder.

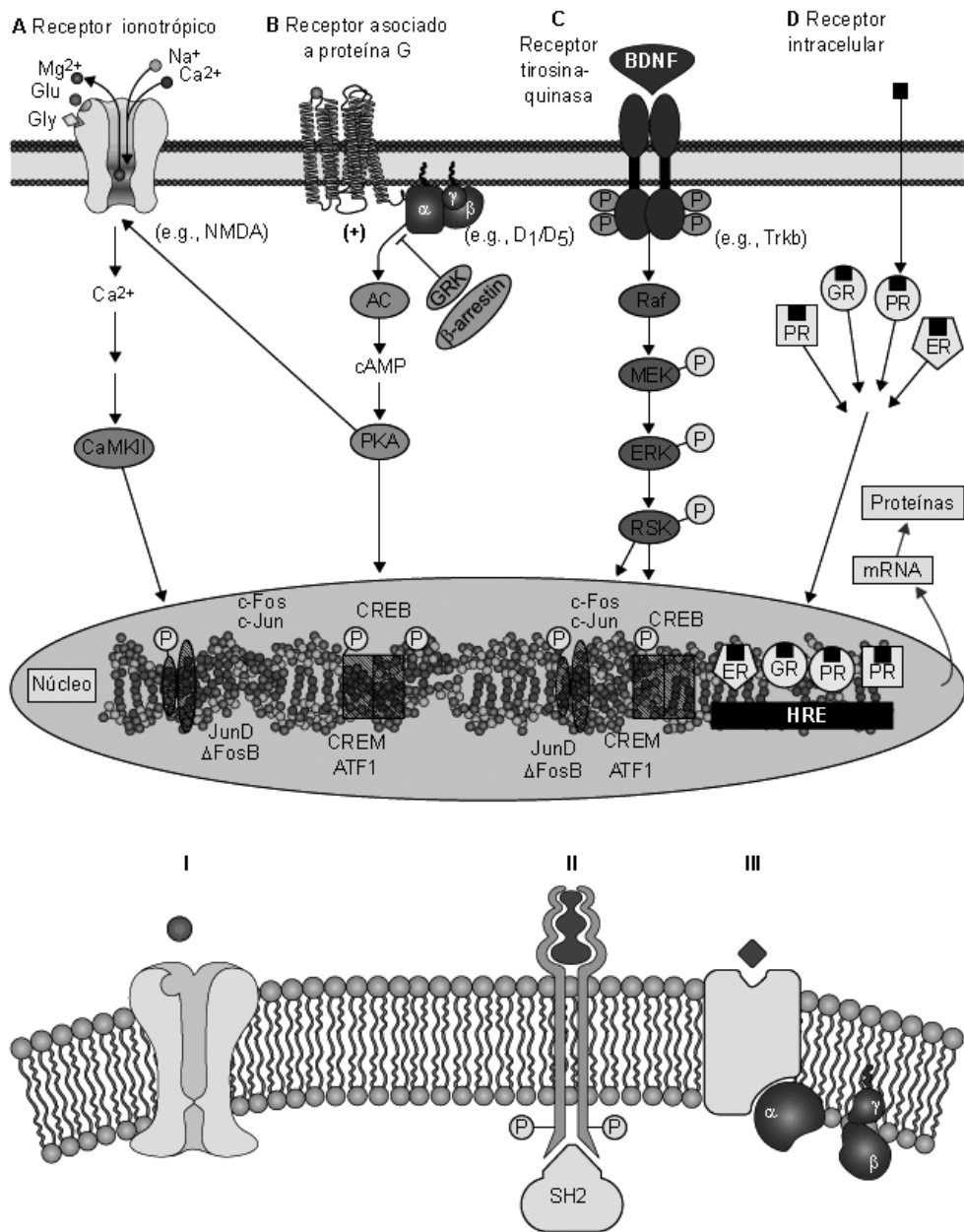
## 4. Receptores celulares

El conocimiento de los tipos de receptores y de su funcionamiento nos debe permitir una mejor comprensión de la comunicación química entre células. Como en el caso de las sustancias que intervienen en la comunicación química, el número y tipo de receptores está en constante crecimiento. A continuación comentaremos los principales receptores descritos. En primer lugar dividiremos los receptores en dos grandes grupos, los receptores localizados en la membrana y los receptores localizados en el interior celular. Este último tipo sólo será accesible por aquellas moléculas con capacidad de penetrar en el interior celular.

### 4.1. Receptores de membrana

Esta familia de receptores es la más amplia. La inmensa mayoría de las moléculas implicadas en la comunicación química no pueden atravesar la membrana plasmática. Los principales subtipos de receptores serán los siguientes:

- Receptores acoplados a proteína G.
- Receptores cinasas.
- Receptores ionotrópicos.



**Figura 4.** Esquema de los principales tipos de receptores de membrana. Arriba: a) receptores ionotrópicos; b) y c): receptores metabotrópicos. Abajo: I) receptor ionotrópico; II) receptor cinasa; y III) receptor asociado a proteína G.

Fuente: Schatzberg y Nemeroff, 2009 (arriba); adaptada de Siegel, 2006 (abajo).

#### 4.1.1. Receptores asociados a proteína G

Estos receptores forman una de las familias más amplias del **genoma** de los mamíferos, representan en torno al 2-3% del total del genoma, aproximadamente unos 800-1.000 genes han sido identificados hasta el momento. La implicación de estos receptores en el funcionamiento del organismo es muy importante y abarca desde funciones metabólicas, hasta aspectos conductuales. Se han clasificado en diferentes subgrupos y la clasificación más habitual se ha realizado en función de la homología que presenta la molécula receptora.

De acuerdo con este criterio, los receptores asociados a proteína G se clasificarían en los siguientes subtipos, de los que los tres primeros están presentes en mamíferos:

- Familia A (familia **rodopsina**): en este grupo se incluye la mayor parte de los receptores asociados a proteína G descritos hasta el momento. Incluye receptores para rodopsina, receptores adrenérgicos y muscarínicos para acetilcolina, entre otros.
- Familia B (familia de receptores para **secretina**): el primer receptor clonado de este subgrupo fue el de secretina. Incluye también receptores para calcitonina, hormona paratiroidea, glucagón, CRH, PACAP (*pituitary adenylyl cyclase-activating protein*).
- Familia C (familia del receptor para **glutamato**): incluye, al menos, ocho tipos diferentes de receptores metabotrópicos para glutamato, el receptor tipo B para GABA y receptores sensibles al calcio.
- Familia D (receptores para **feromonas** de hongos).
- Familia E (receptores presentes en amebas).
- Familia F (receptores de arqueobacterias).

Los receptores asociados a proteína G están constituidos por tres moléculas diferentes:

- La molécula receptora.
- La proteína G.
- La molécula efectora.

##### *Molécula receptora*

La primera molécula corresponde a una proteína que se caracteriza por presentar siete segmentos  $\alpha$ -helicoidales transmembrana. Esta característica determina que algunos autores prefieran la denominación de receptores con siete hélices transmembrana (7TM), en lugar de receptores asociados a proteína G (GPCR; *G-protein coupled receptor*). Los segmentos hidrofóbicos están constituidos por 20-25 residuos de aminoácidos cada uno. El extremo N-terminal (amino terminal) de la cadena polipeptídica se sitúa en la parte extracelular, mientras que el extremo C-terminal (carboxilo-terminal) se sitúa en la parte intracelular. Pequeñas diferencias en la secuencia de esta proteína nos permiten clasificar los diferentes tipos de receptores asociados a proteína G en las familias antes mencionadas.

Hasta hace poco se consideraba que cada molécula receptora se unía con una proteína G. En los últimos años han aparecido varios trabajos que muestran la **dimerización**, unión de dos proteínas receptoras, e incluso formación de **tetrámeros** u otros **oligómeros**, para actuar sobre la proteína G. Los primeros resultados en este sentido se obtuvieron en estudios realizados sobre el receptor tipo B de GABA. Estudios posteriores parecen generalizar la dimerización en otros receptores de la familia C. Otros estudios han mostrado también dimerización en receptores de la familia A.

Vale la pena destacar la interacción existente entre los receptores  $\delta$  y  $\kappa$  opiáceos. Estos receptores pertenecientes a la familia A muestran una elevada afinidad por sus respectivos ligandos cuando están expresados individualmente, pero cuando se expresan conjuntamente muestran una muy baja afinidad por sus ligandos, excepto si también se presentan al mismo tiempo sendos ligandos. En este último caso presentarán una elevada afinidad. Por otra parte, también se ha descrito que algunas proteínas receptoras pueden formar dímeros con otras proteínas. Así, por ejemplo, se ha descrito que el receptor D5 de dopamina interactúa con el extremo C-terminal del receptor de tipo A de GABA, que es un receptor **ionotrópico**, que abre un canal en la membrana que permite el paso de iones. Así, la oligomerización de estos receptores parece tener una gran relevancia en el funcionamiento y la farmacología de estos receptores.

La molécula receptora también es básica en el proceso de **desensibilización** de este sistema de transducción de señales. Entendemos por desensibilización la atenuación progresiva de la actividad del sistema de transducción que implicará una pérdida de respuesta fisiológica a pesar de estar presente el ligando. Se han descrito dos mecanismos de desensibilización, homóloga y heteróloga. El primer tipo se produce sobre moléculas unidas a su ligando, mientras que en la desensibilización heteróloga ésta se puede producir sobre cualquier molécula receptora, esté unida al ligando o no. En la desensibilización se producen tres fases:

- a) Desacoplamiento de la molécula receptora y de la proteína G.
- b) Internalización de la molécula receptora.
- c) Retorno de las moléculas receptoras a la membrana o degradación (*down-regulation*).

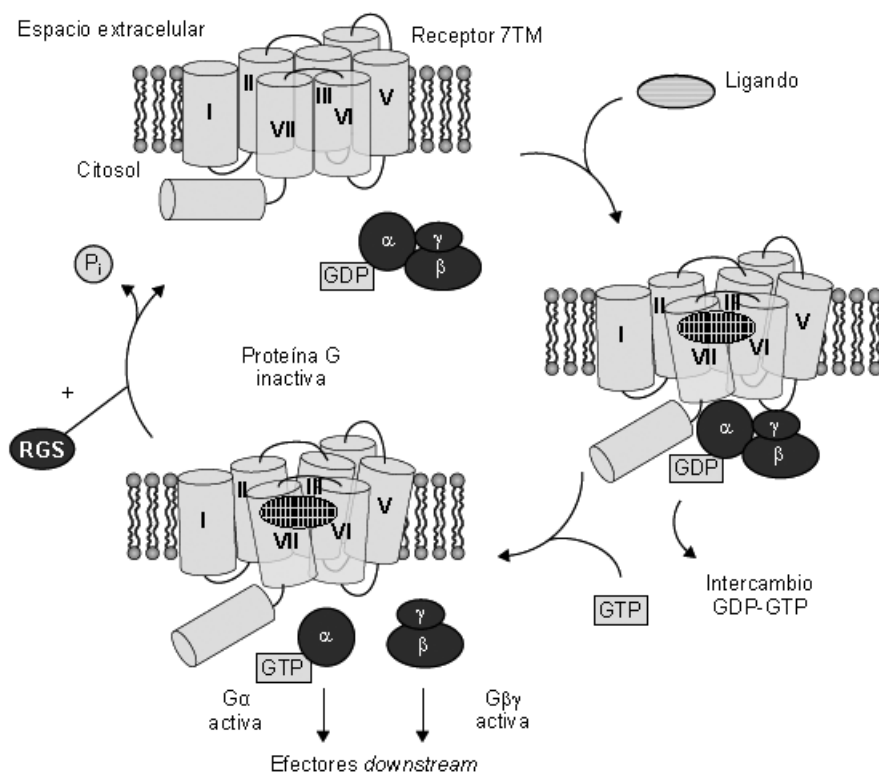
### Proteína G

El descubrimiento de la importancia de las proteínas G en la transducción de señales se realizó gracias a los trabajos de Martin Rodbell, quien demostró la importancia del nucleótido GTP (*guanosine triphosphate*) en la transducción de señales hormonales. Posteriormente, Alfred Gilman demostró que una proteína que se unía al GTP era intermediaria de la transducción de señales en este tipo de receptores de membrana. Estos autores recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1994 por estos descubrimientos.

Las proteínas G son proteínas **heterotriméricas**, formadas por tres cadenas polipeptídicas, unidas a un nucleótido de guanosina que se encarga de la transducción de la señal



producida por la activación de un receptor acoplado en proteína G. Las subunidades de esta proteína forman dos complejos, los denominados  $G_{\alpha}$  y  $G_{\beta\gamma}$ . Cuando la proteína G no está activada, la subunidad  $\alpha$  está unida a una molécula de GDP y a la subunidad  $\beta\gamma$ . Cuando se activa el receptor por la unión de un ligando, el GDP se transforma en GTP y el complejo  $\alpha$ -GTP se disocia del complejo  $\beta\gamma$ . Estos dos complejos podrán interactuar con moléculas efectoras que transmiten la señal en el interior celular.



**Figura 5.** Esquema del mecanismo de acción de los receptores asociados a proteína G.

Fuente: Sitaramayya, 2009.

La subunidad  $\alpha$  presenta una importante homología con las llamadas proteínas G **monoméricas** o proteínas G “pequeñas”. Entre estas proteínas G monoméricas podemos destacar la llamada superfamilia Ras, compuesta por familias de proteínas como Ras, Rho o Rab, entre otras. Estas proteínas G monoméricas se activan de manera parecida a la de la subunidad  $\alpha$ . En situación de reposo, la proteína G monomérica está unida a una molécula de GDP, mientras que cuando se activa se une a una molécula de GTP.

La parte de la proteína G encargada del reconocimiento del receptor es la subunidad  $\alpha$ . Esta subunidad también está implicada en la activación de la molécula efectora.

ra. La subunidad  $\beta\gamma$  también tiene función señalizadora, pero ésta siempre se ha considerado secundaria a la de la subunidad  $\alpha$ . Por este motivo, la identidad de las proteínas G está determinada por la identidad de su subunidad  $\alpha$ . Los diferentes tipos de subunidades  $\alpha$  presentan una importante homología, hecho que indicaría un origen común. En función de las secuencias de la subunidad  $\alpha$ , las proteínas G se han agrupado en cuatro familias:  $G_s$ ,  $G_{i/o}$ ,  $G_{q/11}$  y  $G_{12/13}$ . El primer tipo de proteína G estimula el adenilato ciclasa, regulando positivamente canales iónicos e interactuando con tirosina-cinasas entre otras funciones. Las proteínas  $G_i$  actuarían inhibiendo el adenilato ciclasa, mientras que las proteínas  $G_{q/11}$  actúan sobre la fosfolipasa C. Finalmente, las proteínas  $G_{12/13}$  estarían implicadas en mecanismos de señalización de la familia de proteínas Rho.

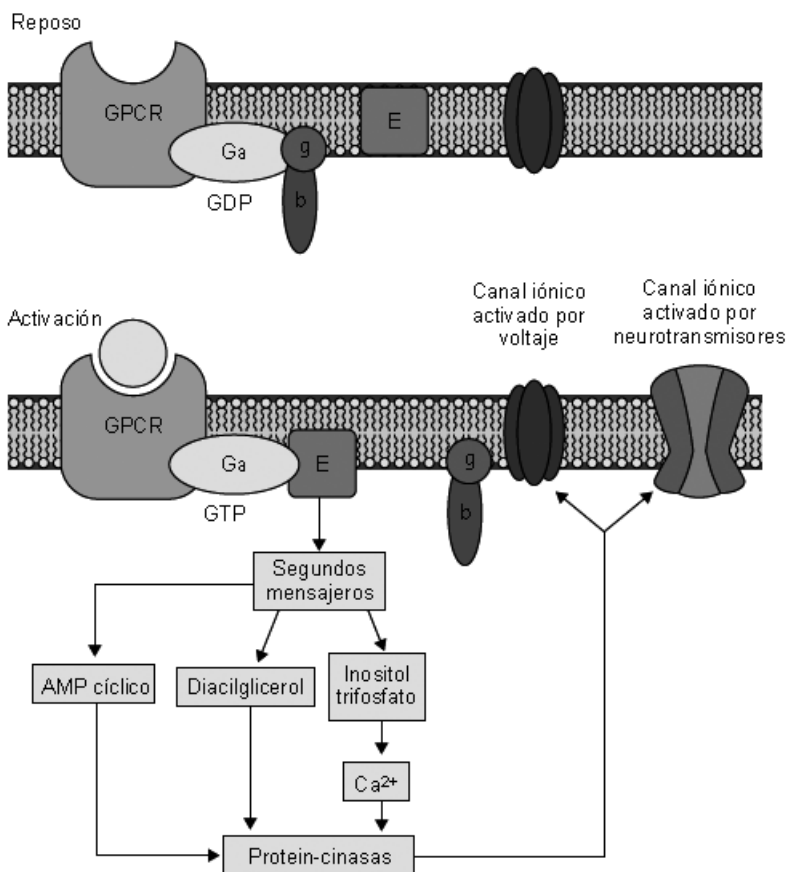
En general, la activación de las proteínas G amplifica la señal que llega a la membrana. Así, un mensajero químico que se une con un receptor puede estimular varias proteínas G por segundo y estas proteínas G pueden activar las moléculas efectoras durante 10-15 segundos. Por lo tanto, una única molécula de señalización puede provocar importantes modificaciones del flujo de iones mediante la membrana, en el caso de actuar sobre canales iónicos; o alterar de manera relevante la concentración de segundos mensajeros, en el caso de actuar sobre sistemas enzimáticos.

La acción de la proteína G finaliza cuando la molécula de GTP es hidrolizada y transformada en GDP y un grupo fosfato. Este hecho permite que la subunidad  $\alpha$  se vuelva a unir a la subunidad  $\beta\gamma$ . Este proceso es lento, lo que favorece que la subunidad  $G_\alpha$  active los mecanismos efectoras. Diferentes moléculas pueden intervenir en la inactivación de las proteínas G. Entre éstas podemos destacar los denominados reguladores de la señalización de proteínas G (RGS; *regulators of G-protein signalling*) que aceleran la hidrólisis del GTP, entre otras acciones.

### *Molécula efectora*

En los subapartados anteriores ya hemos citado alguna de las posibles moléculas efectoras que se encuentran asociadas a los receptores acoplados a proteína G. A continuación haremos un breve repaso de los principales sistemas implicados. Clasificaremos, en primer lugar, las moléculas efectoras en dos grupos: las moléculas que forman un canal iónico y, en segundo lugar, las moléculas con actividad enzimática.

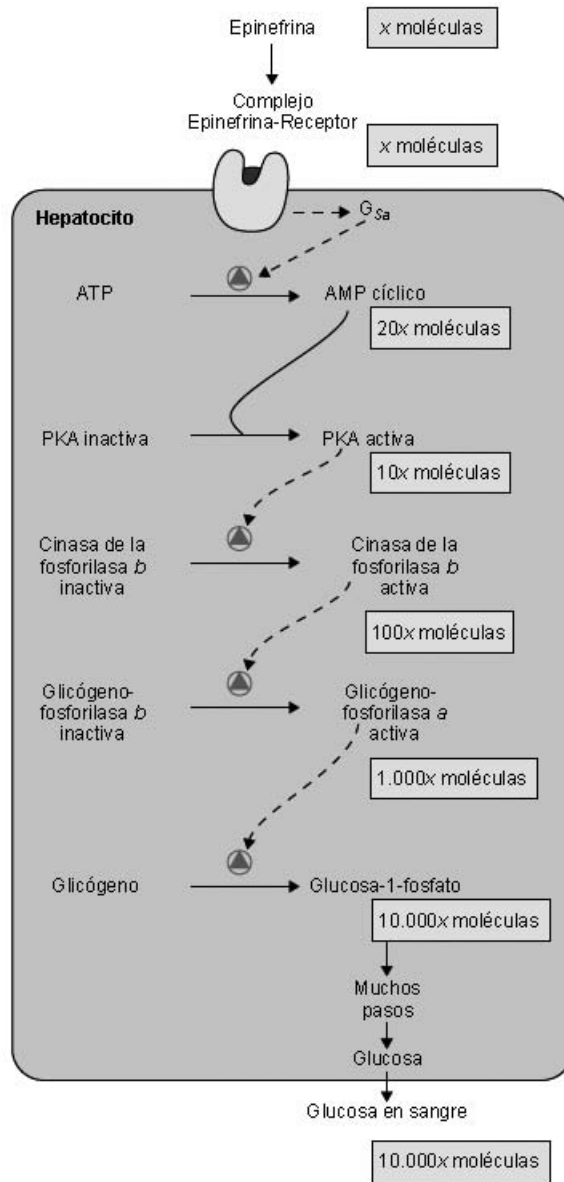
- 1) **Canales iónicos.** Algunos receptores acoplados a proteína G actúan sobre canales iónicos presentes en la membrana celular. Mediante esta acción se modifica la permeabilidad a determinados iones y, como consecuencia, se altera la excitabilidad de la célula. Este mecanismo de funcionamiento lo podemos encontrar en los receptores muscarínicos que regulan el ritmo y la fuerza de la contracción muscular cardíaca en respuesta a la liberación de acetilcolina por parte del nervio **pneumogástrico**.
- 2) **Enzimas.** Las proteínas G actúan fundamentalmente sobre sistemas enzimáticos, lo que provoca cambios en la concentración intracelular de diferentes moléculas.



**Figura 6.** Sistemas efectores acoplados a proteína G. Fuente: Benarroch y otros, 2008.

las que se denominan **segundos mensajeros**. Los principales sistemas implicados son:

- a) **Adenil ciclasa.** Esta enzima es la responsable de la formación del AMPc (*cyclic adenosine monophosphate*). Esta molécula es probablemente el segundo mensajero más importante. La molécula del AMPc se forma a partir de una molécula de ATP (*adenosine triphosphate*). El principal papel del AMPc es activar una enzima denominada *protein-quinasa A* (PKA; *AMPC dependent protein-kinase*), que a su vez fosforilará a otras proteínas presentes en la célula, como enzimas, receptores, proteínas de canal, histonas, factores de transcripción. Especialmente importante es la acción sobre el factor de transcripción CREB (*AMPC response element-binding protein*) implicado en la neuroplasticidad y que es una diana indirecta de los antidepresivos.



**Figura 7.** Ejemplo de amplificación en un mecanismo dependiente de AMP cíclico.

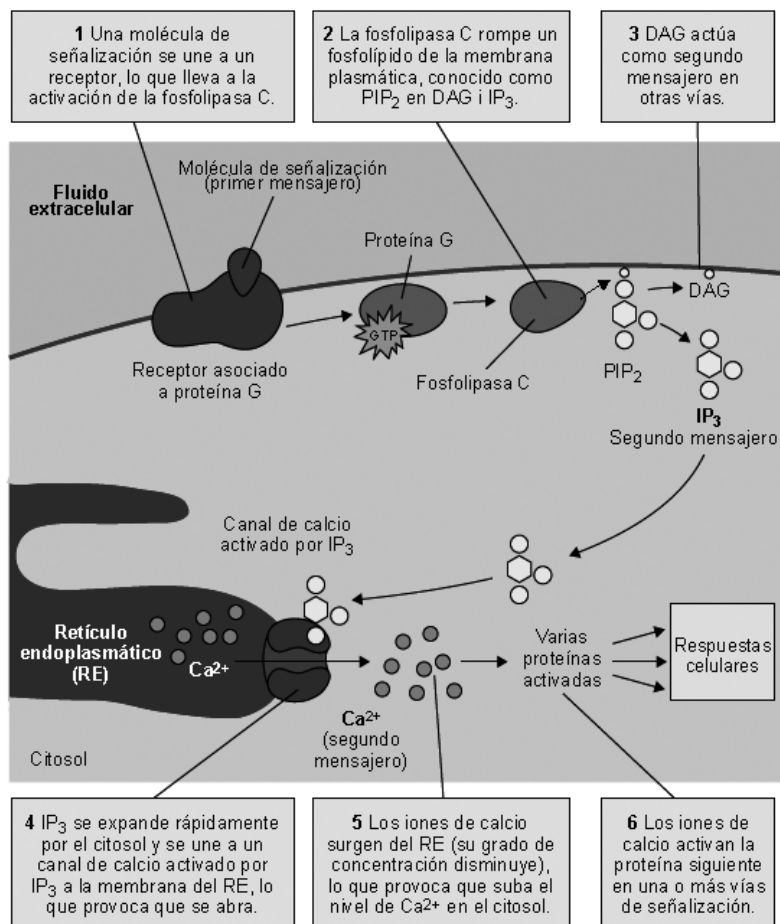
Fuente: Nelson, Cox y otros, 2005.

Los estudios realizados han mostrado un mínimo de seis tipos diferentes de **adenil-ciclasa** en los mamíferos. Estos subtipos se caracterizan por presentar diferencias en su regulación, así como una diferente distribución en el tejido nervioso. Así, por ejemplo, los tipos

I y III son estimulados por los complejos  $\text{Ca}^{++}$ -Calmodulina, mientras que los subtipos II y IV son insensibles.

Entre las sustancias químicas que utilizan estos sistemas de transducción de señales podemos destacar la corticotropina (ACTH); la calcitonina; la hormona liberadora de corticotropina (CRF); la dopamina, mediante los receptores  $D_1$  y  $D_2$ ; la adrenalina, mediante los receptores  $\beta$ -adrenérgicos; las hormonas estimulante del foliculo (FSH) y luteinizante (LH); la histamina; las hormonas paratiroides; la serotonina, en sus receptores  $5\text{-HT}_{1a}$  y  $5\text{-HT}_2$ ; la somatostatina o la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

- b) **Fosfolipasa C- $\beta$ .** La activación de esta enzima produce dos segundos mensajeros, el **inositol trifosfato ( $\text{IP}_3$ )** y el **diacilglicerol (DAG)**. Estos dos mensajeros se obtienen a partir de la degradación de un lípido de la membrana celular, el fosfatidilinositol 4,5 bifosfato.



**Figura 8.** Sistema de la Fosfolipasa C. Fuente: Campbell y Reece, 2009.

El inositol trifosfato es una molécula hidrosoluble que se desplazará hasta el retículo endoplasmático, en el que se unirá con receptores específicos que abrirán canales por los que saldrán las moléculas de  $\text{Ca}^{++}$  almacenadas en el interior. El incremento de la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular puede provocar diferentes efectos, como activar sistemas enzimáticos como la **proteincinasa C**, **fosfodiesterasas** o los sistemas dependientes de la calmodulina.

Por su parte, el diacilglicerol colaborará en la activación de la *proteín cinasa C*. Esta enzima fosforilará residuos de serina o treonina de otras proteínas modificando su actividad.

Entre los mensajeros químicos que activan este sistema, podemos destacar la acetilcolina, mediante los receptores muscarínicos  $\mu_1$ ; la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); la oxitocina; la serotonina, mediante el receptor 5-HT<sub>1C</sub>; la hormona liberadora de tirotropina (TRH) o la vasopresina.

Un aspecto importante de este sistema de segundos mensajeros es el hecho de que el diacilglicerol se puede degradar liberando un ácido graso poliinsaturado que se denomina ácido araquidónico. Esta sustancia es el paso limitante en la formación de compuestos como los tromboxanos, las prostaglandinas y los leucotrienos. Estos compuestos, que se encuentran en casi todas las células, pueden difundir libremente a través de las membranas y convertirse en reguladores locales de las células vecinas. El ácido araquidónico también se obtiene por la degradación de fosfolípidos de membrana por la acción de **fosfolipasa A<sub>2</sub>**. Esta enzima se puede activar por la acción del  $\text{Ca}^{++}$ , la fosforilación por la *proteín cinasa C* o directamente por interacción con la subunidad  $\beta\gamma$  de la proteína G.

#### 4.1.2. Receptores cinasas

Esta segunda gran familia de receptores localizados en la membrana celular se pueden clasificar en función del residuo que es fosforilado. De acuerdo con este criterio, hablamos de tirosin cinasas, serina/treonina cinasas e histidina cinasas. Este último probablemente representa uno de los más antiguos sistemas de transducción conocidos, siendo el principal sistema de quimiorreceptor en bacterias, pero no hay datos de que exista en animales.

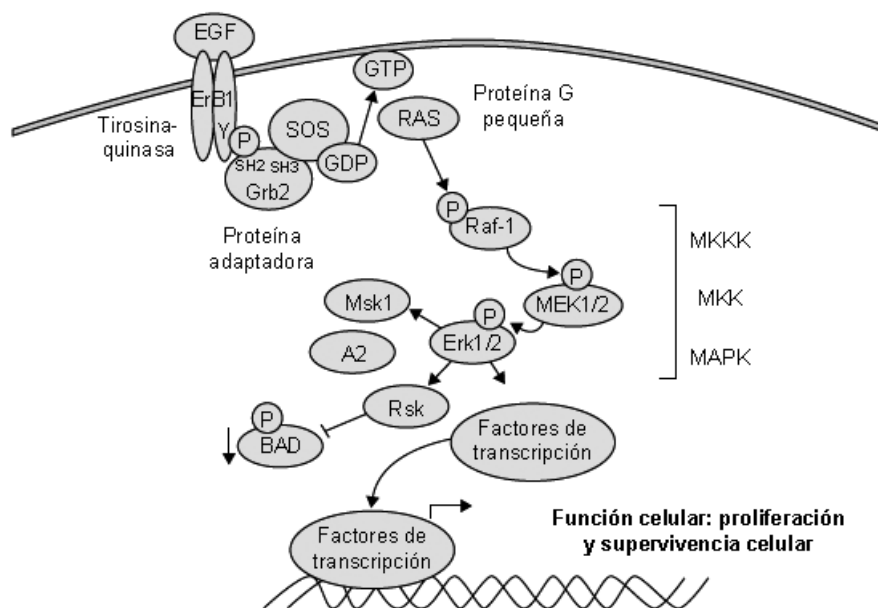
##### *Tirosin cinasas*

Los receptores tirosin cinasas incluyen una amplia familia de receptores que se caracterizan por estar formados por una proteína que presenta una única zona transmembrana, de características hidrofóbicas, y un dominio catalítico, tirosin cinasa, altamente conservado en el interior celular o asociado con *proteín tirosin cinasas* intracelulares.

Generalmente los receptores con actividad tirosin cinasa presentan una estructura de dímero o forman dímeros cuando se activan. Después de la unión del mensajero químico en la parte extracelular del receptor se produce la activación de los dominios tirosin cinasas que fosforilarán los grupos hidroxilos de residuos de tirosina localizados en la parte intra-

celular, o bien del receptor asociado (autofosforilación), o bien de otras proteínas citosólicas asociadas al receptor. En el primer tipo podemos destacar los receptores para insulina o para factores de crecimiento, mientras que entre los receptores que tienen asociadas proteínas citosólicas con actividad enzimática se encuentran los de la hormona del crecimiento, prolactina o citocinas.

A los receptores que tienen actividad enzimática inherente, habitualmente se unen moléculas que tienen un dominio SH2 (*src homology domain*). Este dominio se presenta en más de un centenar de proteínas humanas y está formado por unos 100 aminoácidos. La función de estos dominios es la de reconocer residuos de tirosina fosforilados. Entre las proteínas que tienen este dominio SH2 podemos destacar Grb2 (*growth-factor receptor binding-protein*). Esta proteína presenta un dominio SH2 en un extremo y en el otro, un dominio de unión a otras proteínas, como por ejemplo a un factor de intercambio de nucleótidos denominado SOS. Este factor permitirá el intercambio del GDP por GTP en la proteína G monomérica *ras*, que activará la enzima *raf* cinasa, con lo que se iniciará la activación de una cascada de enzimas denominadas MAP cinasas.

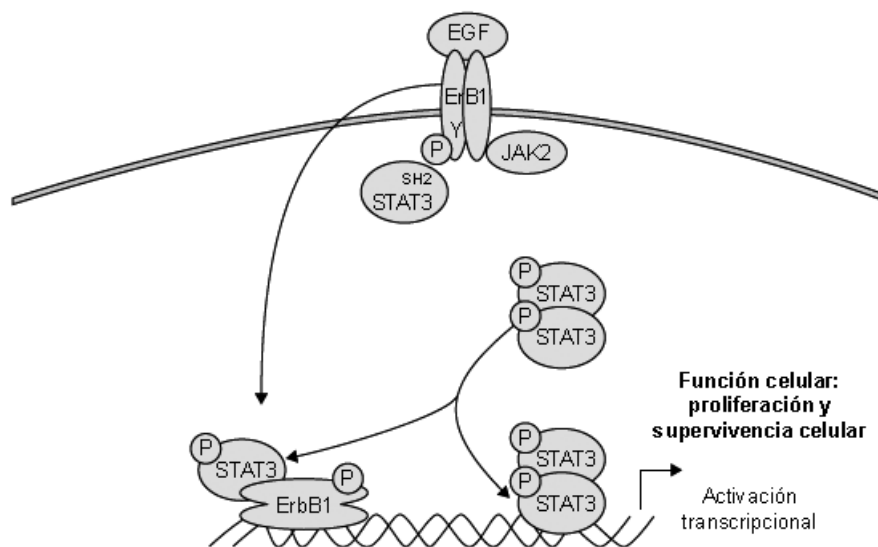


**Figura 9.** Esquema de funcionamiento de un receptor tirosin cinasa que activa el sistema de proteínas ras. Fuente: Sitaramayya, 2009.

Otra proteína con dominio SH2 es la forma  $\gamma$  de la fosfolipasa C. Las fosfolipasas C, como se ha comentado anteriormente, son un conjunto de proteínas que actúan sobre lípidos de membrana, especialmente el fosfatidilinositol 4, 5 bifosfato, lo que produce inosi-

tol trifosfato y diacilglicérido, que actúan como segundos mensajeros. Se han identificado diferentes fosfolipasas C, que han sido agrupadas en 4 familias:  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . De éstas, las formas  $\beta$ , que son activadas por receptores asociados a proteína G, y las formas  $\gamma$ , que son activadas por receptores con actividad tirosin cinasa, son las más conocidas.

Otro mecanismo que utiliza estos adaptadores SH2 son las llamadas proteínas STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Estas proteínas las encontramos localizadas en el citosol en su forma inactiva. Cuando se unen al complejo receptor-cinasa, estas proteínas fosforilan los residuos tirosina de su molécula y se disocian formando homodímeros que penetran en el núcleo actuando como **factores de transcripción**.

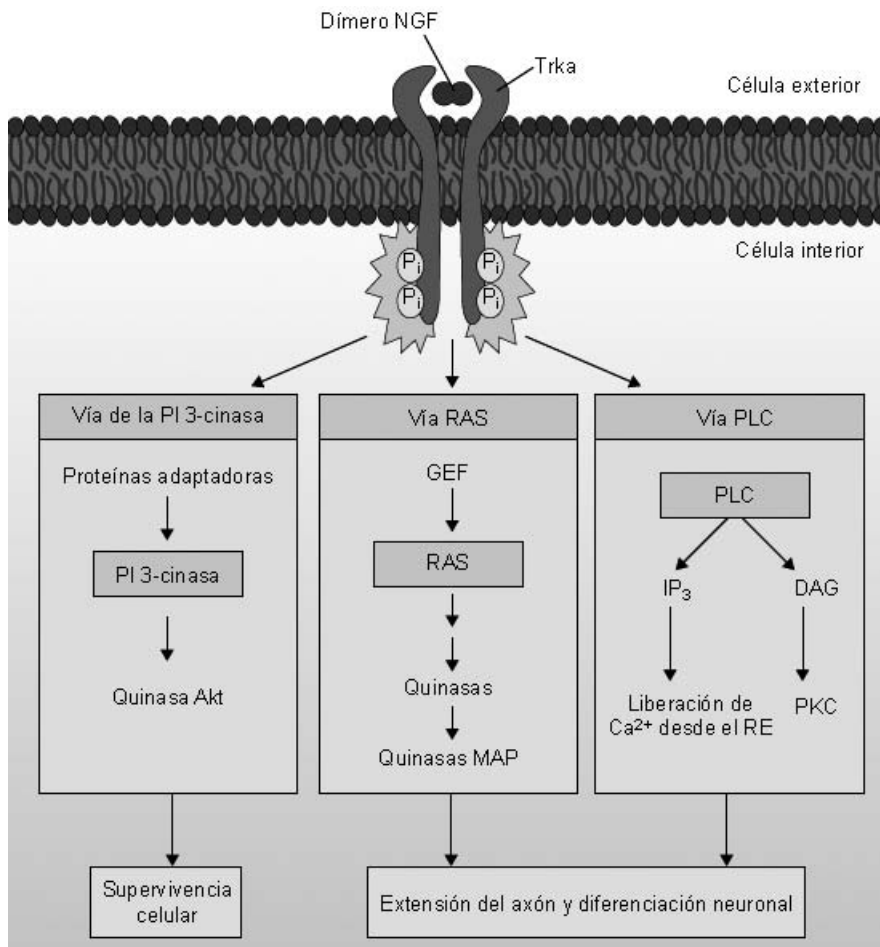


**Figura 10.** Esquema de funcionamiento de un receptor tirosin cinasa que activa el sistema de proteínas STAT. Fuente: Sitaramayya, 2009.

La interacción entre los residuos de tirosina fosforilados de un receptor activado y un dominio SH2 de una proteína efectora producirá la activación de las vías de transducción por diferentes mecanismos:

- Fosforilación de los residuos de tirosina de la molécula efectora, como sucede en el caso de la fosfolipasa C- $\gamma$ .
- Inducción de cambios en la conformación de la molécula efectora. Es el caso de la activación de la enzima fosfatidilinositol 3 cinasa.
- **Translocación** de la molécula efectora, como en el caso de la unión Grb2-sos.





**Figura 11.** Imagen en la que se pueden apreciar los diferentes mecanismos que se activan en un receptor tirosin cinasa. Fuente: Purves, 2004.

En el caso de los receptores de tirosin cinasa que tienen asociadas proteínas citosólicas podemos destacar proteínas como Jak, que activarán mecanismos similares a los antes mencionados.

Como en el caso de los receptores asociados a proteína G, es muy importante la existencia de mecanismos que aseguren la finalización y/o atenuación de la activación del receptor. Se han descrito varios mecanismos, desde la existencia de ligandos antagonistas que se unen en la parte externa del receptor, la formación de heterodímeros inactivos, la fosforilación de residuos de serina/treonina o la acción de tirosin fosfatasas, que se encargan de eliminar los grupos fosfatos presentes en los residuos de tirosina.

### *Serin/treonin cinasas*

Entre las sustancias que actúan mediante receptores serin/treonin cinasa encontramos la activina, la inhibina o la hormona antimulleriana. Existe un gran número de subfamilias de este receptor; sin embargo, estos subtipos presentan varias características comunes entre ellos e incluso con las tirosin cinasas. Entre estas características podemos destacar la reacción de protein cinasa, que en todos los casos consiste en la fosforilación de un grupo OH. También se caracterizan por que las cinasas que atraviesan la membrana presentan un único segmento transmembrana con el dominio catalítico en el interior celular, aunque en el caso de las serin/treonin cinasas la mayoría están localizadas exclusivamente en el citosol.

La activación de las serin/treonin cinasas puede suponer la activación de diferentes vías intracelulares, entre las que podemos destacar la activación de las llamadas proteínas smads, que están implicadas en mecanismos de transcripción genética.

### **4.1.3. Receptores ionotrópicos**

El último tipo de receptor de membrana que comentaremos son los llamados receptores ionotrópicos. Este tipo de receptores se caracterizan por estar formados por proteínas que tienen dos dominios funcionales. El primer dominio funcional es extracelular y es el lugar de unión de la sustancia química, habitualmente un neurotransmisor, que lleva la información hasta la célula. El otro dominio es transmembranoso y forma un canal iónico. La unión de una molécula al primer dominio provoca un cambio en la conformación de la proteína, que a su vez modifica la permeabilidad del canal iónico, abriéndolo o cerrándolo. Los cambios en la permeabilidad para los iones producirán modificaciones en la excitabilidad celular. Este tipo de receptores se caracterizan por provocar respuestas de inicio rápido, generalmente en milisegundos, mientras que en los receptores **metabotrópicos** la respuesta es mucho más lenta, de milisegundos a minutos.

Los receptores pertenecientes a este tipo se pueden clasificar en dos subtipos de acuerdo con su funcionalismo:

- Receptores permeables a **cationes**, que producirán un aumento en la excitabilidad celular.
- Receptores permeables a **aniones**, que intervienen en respuestas inhibitorias.

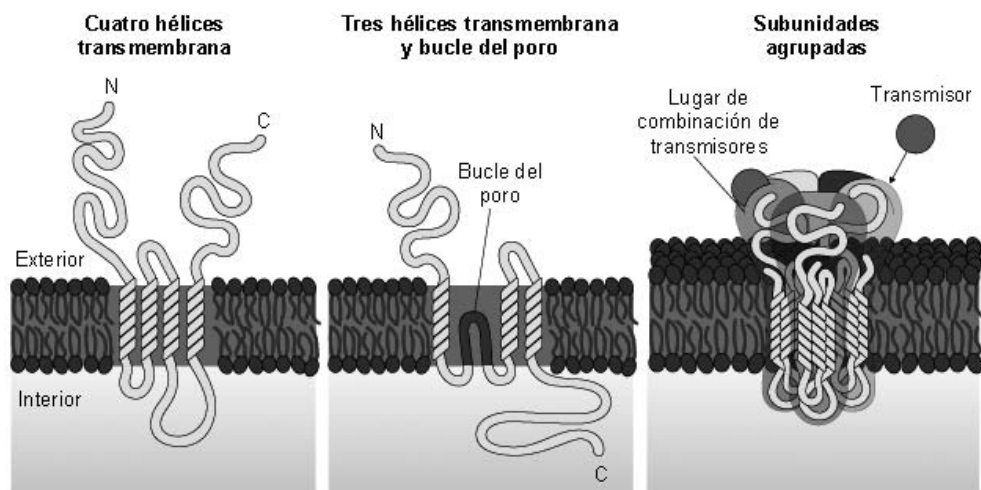
Al primer subtipo pertenece el receptor nicotínico de acetilcolina (naCh), los de glutamato, el subtipo 3 de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) y los receptores purínicos P2X. Entre los receptores permeables a aniones se encuentran el subtipo A por GABA (GABA<sub>A</sub>) y el de glicina.

En función de sus estructuras se han descrito tres subtipos de receptores ionotrópicos:

- Receptor nicotínico para acetilcolina, GABA<sub>A</sub>, glicina y subtipo 3 de serotonina (5-HT<sub>3</sub>).

- Receptores ionotrópicos para glutamato (NMDA, AMPA y kainato).
- Receptores purínicos P2X.

Cada familia de receptores se caracteriza por derivar de un gen ancestral común. El primer receptor para neurotransmisores caracterizado fue el receptor nicotínico para acetilcolina. Este receptor está formado por 5 subunidades: dos subunidades,  $\alpha$  y una subunidad  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . En las dos subunidades  $\alpha$  es donde se unirá la acetilcolina. Cada subunidad presenta 4 espacios transmembrana que reciben el nombre de TM1 a TM4. Los espacios transmembrana 2 son los que limitan el canal iónico. Se ha descrito la existencia de diferentes variantes para cada una de estas subunidades. En función de la localización del receptor, tendremos diferentes variantes. El receptor de GABA<sub>A</sub> es una **glicoproteína** heteropentamérica formada por la combinación de 19 subunidades diferentes.

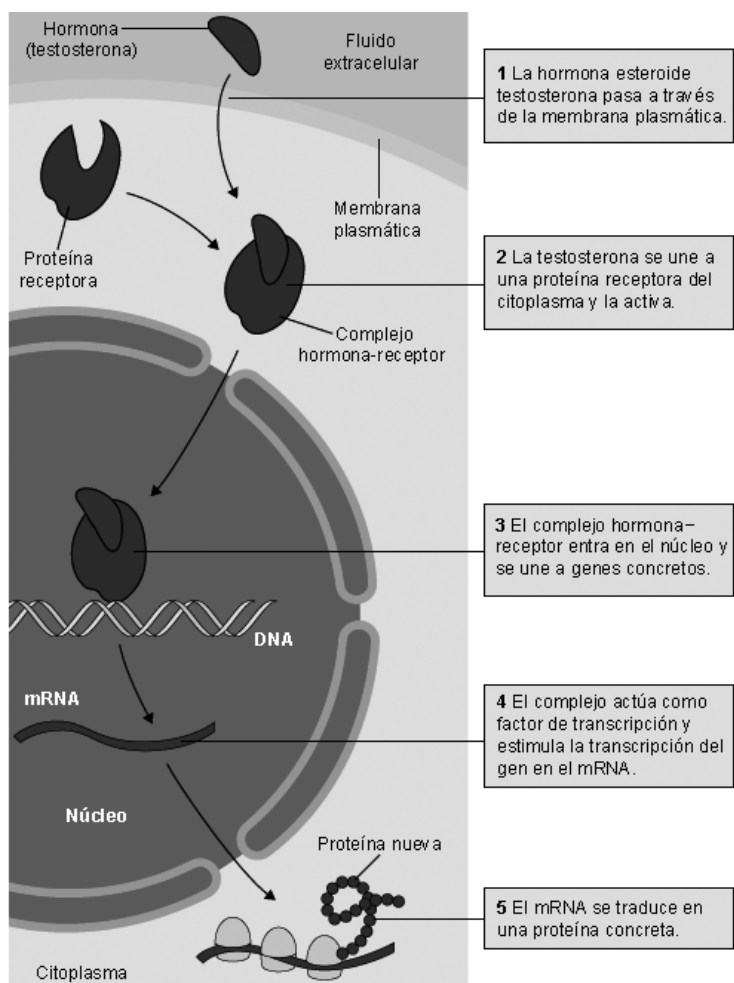


**Figura 12.** Estructura general de los receptores ionotrópicos. Izquierda: esquema de una de las subunidades del receptor. Centro: esquema para receptores glutaminérgicos. Derecha: esquema del acoplamiento de las subunidades. Fuente: Purves, 2004.

En el caso de los receptores para glutamato se han descrito 7 subtipos funcionales. Los receptores glutaminérgicos están formados por 4 subunidades. A diferencia de lo que hemos comentado en el caso de los receptores nicotínicos, los receptores glutaminérgicos se caracterizan por que el dominio transmembrana 2 no atraviesa totalmente la membrana. Finalmente, el receptor purínico se caracteriza por tener sólo 2 espacios transmembrana. Estos tipos de receptores se ven afectados por una gran cantidad de venenos y fármacos.

## 4.2. Receptores intracelulares

Las hormonas **esteroideas**, las hormonas tiroideas y otras sustancias **lipofílicas**, como los derivados de las vitaminas D y A, se ha creído que penetraban en el interior celular mediante mecanismos de difusión pasiva. Sin embargo, algunos datos indican que existen, como mínimo en determinadas circunstancias, mecanismos de transporte saturables para estas sustancias. Independientemente del sistema que se utilice, estas sustancias se unirán a receptores intracelulares. Generalmente, estos receptores se encuentran ubicados en el citosol y, después de la unión con el ligando, penetran en el núcleo celular en el que modificarán la transcripción de los genes.



**Figura 13.** Ejemplo de mecanismo de funcionamiento de una molécula que actúa sobre un receptor intracelular. Fuente: Campbell y Reece, 2009.

Los receptores para estas sustancias lipofílicas pertenecen a lo que se denomina la superfamilia de receptores nucleares. Entre las sustancias que se unen a estos receptores tenemos las hormonas esteroideas y tiroideas, los derivados de los retinoides y de la vitamina D antes mencionados, pero también encontramos otras sustancias presentes en nuestro organismo, como los ácidos grasos, los ácidos biliares o los eicosanoides, y sustancias externas, como fármacos y contaminantes.

Esta familia de receptores interviene en multitud de funciones biológicas, incluyendo la regulación del crecimiento y desarrollo embriológico o la regulación de procesos metabólicos. También intervienen en trastornos como la obesidad, la diabetes, la infertilidad, cáncer, etc.

Se han realizado multitud de intentos de clasificar estas hormonas, especialmente en función de sus ligandos o de sus dianas, pero conforme se conocen nuevos datos sobre esta familia de receptores es difícil mantener estas clasificaciones. Debemos remarcar que cerca de la mitad de proteínas identificadas como receptores nucleares en mamíferos pertenecen a lo que conocemos como “receptores huérfanos”, ya que no se les conoce ningún ligando. Los principales receptores de esta familia los podemos observar en la tabla siguiente:

**Tabla I.** Principales receptores intracelulares

Familia receptora	Nombre receptor	Ligandos
Receptores esteroideos	ER (receptor para estrógenos)	Estradiol
	PR (receptor para progestágenos)	Progesterona
	AR (receptor para andrógenos)	Testosterona
	GR (receptor para glucocorticoides)	Cortisol
	MR (receptor para mineralocorticoides)	Aldosterona
Receptores tiroideos	TR (receptor para hormonas tiroideas)	Triiodotironina (T <sub>3</sub> )
Receptores retinoico	RAR (receptor ácido retinoico)	Ácido trans-retinoico
	RXR (receptor X ácido retinoico)	Ácido cis-retinoico
Receptor vitaminaD	VDR (receptor vitamina D)	Hidroxicolecalciferol
Receptores lipídicos	LXR (receptor X hígado)	Hidroxicolesterol
	FXR (receptor X farnesoide)	Ácidos biliares
PPAR	PPAR (receptor del factor activador de la proliferación de los peroxisomas)	Ácidos grasos

Probablemente, la clasificación más lograda es la que se fundamenta en la filogenia. De acuerdo con esta clasificación, se han descrito seis subfamilias y 26 grupos de receptores. Los principales receptores intracelulares en los mamíferos los encontramos en las siguientes subfamilias:

- **Subfamilia1:** incluye 11 grupos de receptores. En esta familia encontramos incluidos, entre otros, los receptores para hormonas tiroideas y para ácido retinoico.

- **Subfamilia2:** incluye 6 grupos de receptores, entre los que se encuentra el receptor para el ácido 9-cis-retinoico.
- **Subfamilia3:** incluye 3 grupos de receptores. Esta subfamilia incluye los receptores esteroideos, que presentan importantes diferencias funcionales.

La estructura general de los receptores nucleares se caracteriza por presentar varios dominios funcionales comunes a todos ellos. La región C incluye la zona de unión en el ADN. Se trata de una zona altamente conservada que contiene un par de los denominados dedos de cinc. También podemos ver la región E, en la que se incluye la zona de unión al ligando. Además de estas zonas, existen dominios de activación (AF-1 y AF-2) y lugares que determinan la localización nuclear del receptor y su dimerización.

Algunos de estos receptores, como el receptor para glucocorticoides, en ausencia de ligando se encuentran localizados en el citosol. Para unirse al ligando, estos receptores deben modificar su conformación para mostrar la zona de unión al ligando. En este cambio de la conformación intervienen unas proteínas que se denominan **chaperonas**, cuyo nombre, en la mayoría de los casos, es HSP (*heat shock protein*), ya que aumentan su expresión en respuesta a elevadas temperaturas. Una vez que el receptor se ha unido a su ligando, es transportado mediante microtúbulos a los poros nucleares y el conjunto es introducido en el núcleo. Una vez en éste, el complejo formado se disocia, hecho que permite la formación de los dímeros de receptores responsables de la respuesta celular. Mecanismos similares se han observado en otros receptores esteroideos, a pesar de que su localización sea predominantemente nuclear. En cambio, otros receptores, como el tiroideo, que se localizan de manera exclusiva en el núcleo, parecen estar asociados con el ADN en ausencia de su ligando, uniéndose en lugares específicos cuando se forma el complejo receptor-hormona.

## 5. Aspectos comunes en las vías de señalización

En los apartados anteriores hemos analizado los tipos de moléculas que intervienen en la comunicación química entre células y cómo la señal que llega a estas células se transmite al interior mediante los sistemas de transducción de señales. Una vez la señal ha llegado al interior celular, independientemente de los diferentes mecanismos de recepción mencionados, existen una serie de mecanismos bioquímicos similares que serán los responsables de la respuesta celular. Estos mecanismos, como ya se ha comentado anteriormente, se fundamentan en cambios en la fosforilación de proteínas. En concreto, habitualmente nos encontraremos:

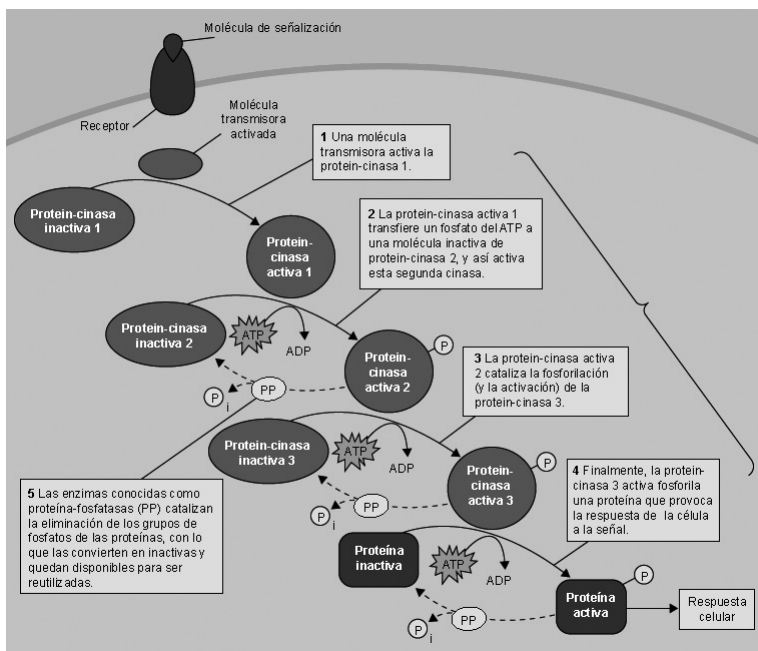
- 1) **Activación de protein cinasas:** con anterioridad ya hemos visto que, o bien directamente mediante el receptor, en el caso de los receptores cinasas, o bien

mediante un segundo mensajero, en el caso de los receptores asociados a proteína G, se produce la fosforilación de proteínas intracelulares. Existen tres grandes tipos de protein cinasas:

- Protein tirosin cinasas: el grupo fosfato se introduce en un residuo de tirosina.
- Protein serin/treonin cinasa: el grupo fosfato se introduce en un residuo de serina o treonina.
- Protein cinasas mixtas: catalizan la transferencia del grupo fosfato en un residuo tirosina, serina o treonina.

Habitualmente, los sustratos de estas protein cinasas son otras protein cinasas, iniciándose un mecanismo de activaciones proteicas en cadena o en cascada. Es decir, la activación de una protein cinasa supondrá la activación de una segunda protein cinasa y ésta, la activación de una tercera protein cinasa, y así sucesivamente. Gracias a la activación de estas cascadas podemos amplificar la señal primitiva que ha sido captada por el receptor.

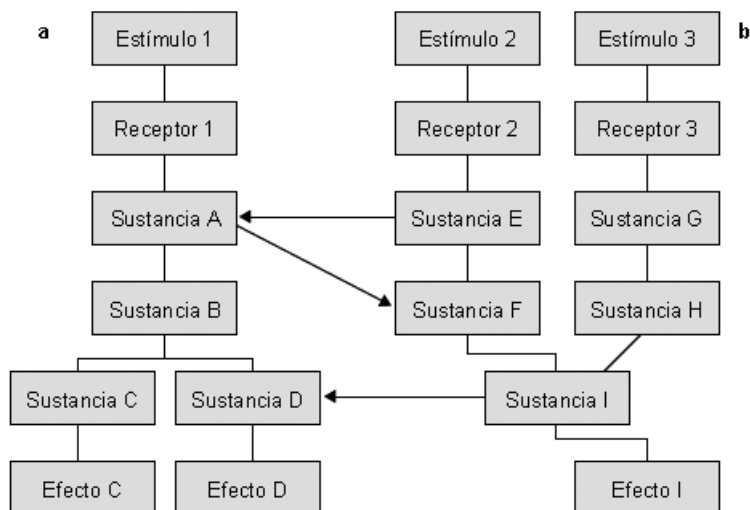
- 2) **Activación de fosfolipasas:** en otras ocasiones, especialmente en los receptores asociados a proteína G, se pueden activar fosfolipasas que actuarán sobre fosfolípidos, habitualmente localizados en la parte interna de la membrana celular. Los productos resultantes de la acción de las fosfolipasas activarán también mecanismos en cascada.



**Figura 14.** Cascada de protein cinasas. Fuente: Campbell y Reece, 2009.

El correcto funcionamiento de estos mecanismos intracelulares implica que las proteínas que se hayan activado, una vez han realizado su acción, queden inactivadas. Con anterioridad ya hemos comentado que este mecanismo se produce a través de la eliminación del grupo fosfato de la proteína. Esta acción se realiza mediante una clase de enzima denominada fosfatasa. En otras ocasiones, la regulación se realiza mediante la degradación de proteínas que intervienen en las cascadas antes mencionadas. La degradación de estas proteínas en el interior celular se realiza mediante los denominados **proteosomas**. Las proteínas que se deben degradar serán reconocidas por los proteosomas gracias a que estarán marcadas por la unión a unas proteínas conocidas como **ubiquitinas**.

Además de la activación o la inhibición de las proteínas implicadas en estas cascadas, hay otro factor que es esencial en la respuesta celular. Este factor es la convergencia o divergencia de las cascadas intracelulares. En el primer caso nos podemos encontrar con que una determinada respuesta en un punto concreto da lugar a la activación de dos proteínas diferentes, por ejemplo, dos factores de transcripción diferentes. En el segundo caso, nos encontraríamos con que la activación de dos receptores diferentes en algún punto de la cascada intracelular coinciden modificando la respuesta individual de cada señal. Finalmente, también se dan interacciones entre diferentes cascadas de respuestas. Así, una proteína de una cascada puede inhibir o estimular la actividad de otra proteína de una cascada diferente.

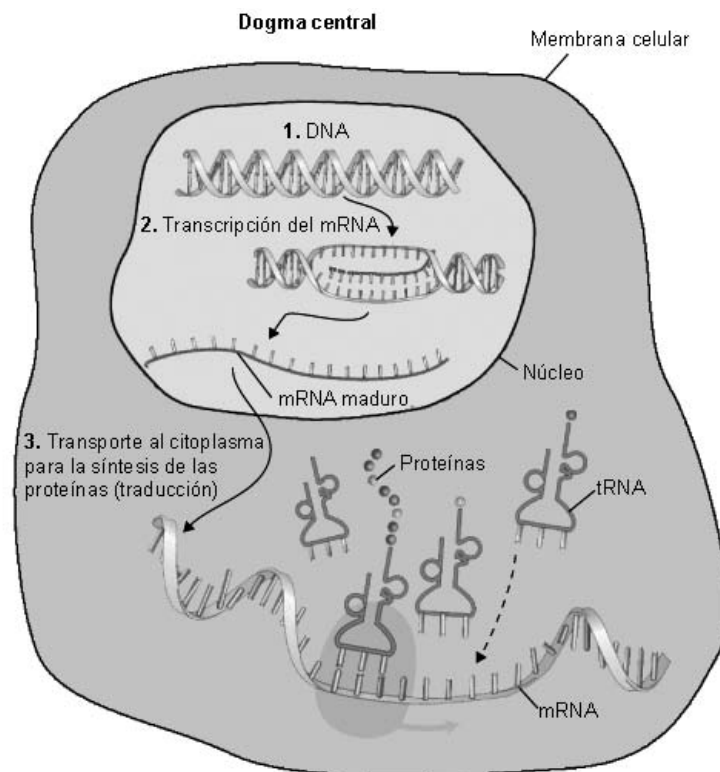


**Figura 15.** Esquema de la integración entre mecanismos de transducción. a) Representa una señal divergente (un estímulo provoca más de un efecto). b) Representa una señal convergente (dos o más estímulos provocan un efecto). Las flechas nos indicarían interacciones entre cascadas de respuestas.



## 6. Respuestas celulares

En este apartado comentaremos algunas de las acciones que se pueden desencadenar en las células como consecuencia de la estimulación recibida. En general, podemos dividir las respuestas celulares en respuestas rápidas (de minutos a horas) y respuestas lentas (de horas a días). Estas diferencias en la duración nos reflejan diferentes dianas intracelulares. Así, en el caso de las respuestas rápidas, las dianas serían moléculas, proteínas que ya están presentes en el interior celular, como la modificación de la actividad de una enzima, de un canal iónico, etc. En cambio, las respuestas lentas generalmente implican la síntesis de nuevas proteínas y, en estos casos, las dianas suelen ser factores de transcripción. En este último caso se modifica la expresión de uno o más genes.



1. La información genética está codificada en el DNA.
2. Gen transcrito en una molécula de RNA mensajero.
3. El RNA mensajero se traduce en una proteína.

**Figura 16.** Dogma central en biología molecular. Expresión de los genes en proteínas.

Fuente: Hodge, 2009.

## 6.1. Cambios en la expresión génica

Todas las sustancias implicadas en la comunicación química tienen capacidad de modificar la expresión de los genes de las células sobre las que actúan. No obstante, han sido las hormonas liposolubles las que históricamente han estado más vinculadas a este tipo de acción. Los receptores para estas hormonas contienen un dominio de unión en el ADN que se unirá a un segmento específico del ácido nucleico que se llama **elemento de respuesta hormonal** (HRE; *hormonal response element*). Como ya hemos comentado antes, algunos receptores, como los esteroideos, requieren que la hormona esté unida al receptor para poder unirse al ADN, mientras que otros receptores, como los de las hormonas tiroideas, ya están unidos al ADN. Una vez que el conjunto hormona-receptor-ADN está formado, pueden unirse otras proteínas, denominadas **coactivadores**, y en el caso de los receptores que ya estaban unidos al ADN liberar unas proteínas que reciben el nombre de **correpresores**. Estos hechos aceleran la transcripción del gen.

Se ha definido gen como una unidad hereditaria elemental formada por una secuencia de nucleótidos a lo largo de una molécula de ADN. Para que se exprese un gen cualquiera, se necesitan una serie de pasos que, de manera simplificada, primero implicarán la realización de una copia del gen en forma de ARN mensajero (**transcripción**) y la posterior salida del núcleo de este ARN, así como la síntesis de una o más proteínas a partir de la información contenida en el ARN mensajero (**traducción**).

Dada la importancia de este proceso, comentaremos los aspectos principales y los puntos clave en los que intervendrán los receptores de aquellos mensajeros químicos que puedan atravesar la membrana o las moléculas activadas en las diferentes cascadas de reacciones desencadenadas por la acción de los mensajeros químicos sobre la membrana celular.

En el proceso de la fabricación de ARN a partir de ADN intervienen unas enzimas denominadas **ARNpolimerasas**. De estas ARN polimerasas, la II (ARNP II) es la responsable de la síntesis del denominado ARN heteronuclear (ARNhn), que será el precursor del ARN mensajero (ARNm). En el proceso de transcripción del gen podemos distinguir cuatro fases principales:

- 1) **Reclutamiento de la maquinaria por la transcripción.** El ARNP II se debe unir a otras proteínas que le servirán para reconocer y unirse a la secuencia promotora de un gen. Esta secuencia es un conjunto pequeño de nucleótidos de la cadena de ADN que se encuentran justo antes del comienzo de un gen. Esta secuencia promotora permite identificar el lugar de inicio de la transcripción. Es una secuencia necesaria para llevar a cabo este proceso. La formación de esta maquinaria de transcripción es necesaria incluso cuando esta región promotora se encuentra accesible a la enzima ARNP II. A lo largo de esta fase se producen diferentes procesos como la modificación del nucleosoma, para permitir una mejor accesibilidad al gen, y la identificación de la zona promotora.

- a) **Modificación del nucleosoma:** la cromatina de las células eucariotas está formada por ADN, ARN y proteínas. Esta cromatina presenta unas unidades repetitivas denominadas nucleosomas. Cada nucleosoma está formado por 146 pares de desoxirribonucleótidos enrollados en torno a ocho proteínas conocidas como histonas. La formación de nucleosomas nos asegura la inactividad de los genes eucariotas, excepto para aquellos genes que estén regulados positivamente. La modificación del nucleosoma se puede realizar por diferentes mecanismos, los principales son:
- **Metilación de bases de citosina:** uno de los mecanismos más comunes para modificar el genoma consiste en la metilación de bases de citosina. Este mecanismo suele producir una represión en los procesos de transcripción. La impronta genética (*genetic imprinting*) es un proceso mediante el cual determinados genes maternos o paternos son inactivados. Este proceso está mediado en parte por mecanismos de metilación.
  - **Acetilación/desacetilación de histonas:** la acetilación de residuos de lisina presentes en las histonas permite modificar la forma de estas histonas y, por lo tanto, la estructura y función de la cromatina. La hiperacetilación reduce la capacidad de los nucleosomas para doblarse y cerrarse, y así queda como una estructura abierta que facilita la transcripción. Son muchos los coactivadores que tienen actividad acetil transferasa. Por otra parte, también hay correpresores que estimulan la actividad deacetilasa.
  - **Fosforilación mediante ATPasas:** la activación de estas ATPasas implicará una modificación de la cromatina que puede suponer tanto activación como represión de la transcripción.

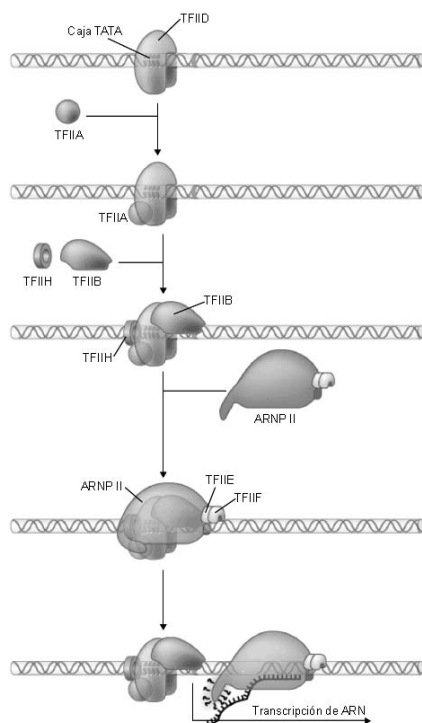
## Epigenética

El término *epigenética* proviene del griego y significa 'más allá de la genética'. Este término se utiliza para designar aquellos mecanismos que modifican la acción de un determinado gen sin afectar a su secuencia.

Entre los mecanismos de control epigenético conocidos se encuentran los que afectan al acceso al ADN por parte de las enzimas y proteínas implicadas en la expresión de los genes. En el texto ya se ha comentado que mediante modificaciones covalentes de los aminoácidos terminales de las histonas, acetilación y fosforilación, disminuye la carga positiva de estas proteínas y relaja la unión con las cargas negativas del ADN. Otro mecanismo de control epigenético consiste en la menor metilación observada en nucleótidos de citosina en la parte superior de los genes. Estos dos hechos permiten que la cromatina esté menos condensada (eucromatina) y se muestre más activa para los procesos de transcripción que la cromatina, más condensada (heterocromatina).

El control epigenético tiene una gran importancia por su implicación en aspectos fisiológicos y patológicos. También son mecanismos susceptibles de ser modulados por la acción de fármacos.

- b) **Interacciones con la zona promotora:** la región promotora consiste en un conjunto de nucleótidos que se localizan antes del elemento iniciador de la transcripción. Esta región se conoce con el nombre de caja TATA (*TATA box*), debido a la presencia de nucleótidos de adenosina y de timidina. La secuencia del elemento iniciador es una corta secuencia de nucleótidos que contiene desde tres nucleótidos previos al punto de inicio de la transcripción hasta el quinto nucleótido desde este punto. Además de estas dos secuencias de nucleótidos, hay otros que también intervendrán en las interacciones de la zona promotora. Por otra parte, además de los nucleótidos del ADN, en las interacciones intervienen diferentes proteínas. Una de ellas será la ARNP II, pero esta enzima suele ser incapaz por sí misma de localizar y unirse a la zona promotora y requiere diferentes proteínas denominadas factores de transcripción. El más conocido es el TFIID, que incluye la subunidad TBP (*TATA binding protein*) que, como indica su nombre, se unirá a la caja TATA, alterando la estructura de la doble hélice del ADN. Una vez se ha producido esta unión, se añaden otros factores de transcripción, como TFIIB, TFIIF, TFIIE y TFIIH. Finalmente, a este conjunto se une el ARNP II, con lo que queda la zona catalítica de la enzima próxima a la zona de inicio de la transcripción.



**Figura 17.** Interacciones con la zona promotora. Fuente: Hodge, 2009.

- 2) **Iniciación de la transcripción.** Una vez la ARNP II está estabilizada en las proximidades del punto de inicio de la transcripción, este proceso puede empezar. En primer lugar se producirá una separación de las dos cadenas de ADN en este punto, lo que generará la conocida “burbuja de transcripción” y, en segundo lugar, se unirán los primeros ribonucleótidos, mientras que el ARNP II se desplaza a lo largo de los nucleótidos que forman el gen.
- 3) **Fase de elongación de la transcripción.** A lo largo de esta fase se van añadiendo ribonucleótidos al ARNhn, que se va sintetizando de acuerdo con la secuencia de nucleótidos del ADN. Durante esta fase intervienen diferentes proteínas que reciben el nombre de factores de elongación.
- 4) **Fase de finalización de la transcripción.** Los mecanismos implicados en esta fase son probablemente unos de los más desconocidos. En esta fase también se han identificado proteínas que intervienen en la misma. Cuando finaliza la transcripción del gen se incluye la denominada cola poliA, constituida por una larga cadena de adenosinas gracias a la acción de una enzima presente en el núcleo celular denominado polimerasa poliA.

Una vez se ha sintetizado el ARN heteronuclear, además del añadido de la cola poliA, aparecen otras modificaciones en el interior del núcleo que permitirán su transformación en el ARN mensajero. Los principales cambios se producen con la eliminación de los intrones y una modificación en el principio de la cadena, el denominado *cap*, cuyo objetivo es mejorar el proceso de traducción. Además de estos cambios postranscripcionales también se ha descrito la existencia de transformaciones de adenosinas en otras bases denominadas **inosinas** por acción de adenosinas desaminasas que actúan en el ARN (ADAR). Esta modificación puede tener grandes implicaciones, ya que en el proceso de traducción la inosina es interpretada como guanosina y, por lo tanto, modifica la composición de la proteína resultante y su funcionalismo. La formación de estos ARN aberrantes también se ha sugerido que puede llevar a su degradación, retención en el núcleo e incluso la silenciación de este gen.

El ARN mensajero formado sale del núcleo hacia el citoplasma facilitado por la presencia de la cola poliA. Esta cola, una vez en el citoplasma, se va acortando de manera progresiva. En el citoplasma se inicia el proceso de la traducción. Este proceso tiene lugar en los ribosomas y en éste la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero dará lugar a la secuencia de aminoácidos de una proteína. Por lo tanto, estaremos “traduciendo” del lenguaje de los ácidos nucleicos, formado por nucleótidos, al lenguaje de las proteínas, formado por aminoácidos. Dado que sólo tenemos 4 bases nitrogenadas en el ARN mensajero, mientras que hay 20 aminoácidos esenciales, resulta imposible establecer una relación de un nucleótido con un aminoácido. Tampoco es posible establecerla entre una pareja de nucleótidos, habría 16 combinaciones, y un aminoácido. Finalmente, la agrupación de nucleótidos de tres en tres sí que nos da suficientes combinaciones para codificar todos

los aminoácidos esenciales. En la tabla siguiente se puede ver el “diccionario” que nos permite “traducir” de un lenguaje a otro.

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC		UCC		UAC		UGC	
UUA	Leu	UCA		UAA	Stop	UGA	Stop
UUG		UCG	UAG	Stop	UGG	Trp	
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC		CCC		CAC		CGC	
CUA		CCA		CAA	Gln	CGA	
CUG		CCG		CAG	CGG		
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC		ACC		AAC		AGC	
AUA		ACA		AAA	AGA		
AUG	Met	ACG	AAG	Lys	AGG	Arg	
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC		GCC		GAC		GGC	
GUA		GCA		GAA	GGA		
GUG		GCG		GAG	Glu	GGG	

### Código genético

La correspondencia existente entre los tripletes de bases del ácido nucleico de un gen y los aminoácidos de la proteína codificada recibe el nombre de código genético.

La codificación de un aminoácido mediante 3 nucleótidos permite la existencia de suficientes combinaciones para codificar la veintena de aminoácidos esenciales. Así, tenemos 4 nucleótidos diferentes que nos darán un total de 64 combinaciones posibles cuando son tomados de tres en tres, mientras que si utilizáramos parejas de nucleótidos sólo tenemos 16 combinaciones posibles.

De los tripletes de nucleótidos o “codones”, el último nucleótido parece ser menos relevante para el proceso de traducción. Así, en diferentes aminoácidos veremos que con los dos primeros nucleótidos ya podemos predecir el aminoácido correspondiente (Leu, Val, Ser, Pro, Thr, Ala, Arg y Gly). En otros casos, la tercera base codificará un aminoácido u otro en función de si se trata de una purina o una pirimidina (Leu-Phe; Tyr; Gln-His; Lys-Asn; Glu-Asp; Arg-Ser).

La traducción presentará tres fases diferenciadas:

- **Iniciación:** se produce la unión de los elementos del sistema de traducción. Es decir, las dos subunidades del ribosoma, el ARNm, el primer ARN de transferencia (ARNt) unido a su aminoácido, guanósín trifosfato (GTP) y proteínas conocidas como factores de iniciación. Algunos autores incluyen una primera fase denominada activación, durante la cual se produciría la unión de los aminoácidos en los correspondientes ARNt.

- **Elongación:** durante esta fase el ribosoma se desplazará sobre el ARNm, lo que incrementará de manera progresiva la cadena de aminoácidos. En esta fase intervienen factores de elongación que se unen a moléculas de GTP.
- **Finalización:** cuando el ribosoma llega a alguno de los tripletes de nucleótidos (UAA, UGA, UAG) que sirven para señalar el final, los diferentes componentes de la traducción se liberan, incluyendo la proteína que ha sido sintetizada. La liberación se produce con la ayuda de factores de liberación que se unen a moléculas de GTP.

Una vez finalizada la traducción, se producen cambios postraducción que pueden implicar la eliminación de una parte de la molécula o la unión de diferentes grupos químicos (fosforilación, glicosilación, hidroxilación, etc.), que modificarán la actividad de la proteína recién sintetizada. La proteína o proteínas sintetizadas como consecuencia de la expresión de un gen tendrán diferentes tipos de acciones. Unas actuarán como enzimas, otras serán receptores de membrana o formarán canales iónicos o actuarán como transportadores, otras intervendrán en el proceso de comunicación química, como hormonas, neuropéptidos o citocinas, etc. La actividad de estas proteínas dependerá en gran medida de la cantidad de moléculas que se fabrican, es decir, de la mayor o menor expresión de un determinado gen.

Las respuestas lentas desencadenadas como consecuencia de una comunicación química modificarán este proceso de expresión génica en cualquier nivel, especialmente en el primero, la transcripción. La actividad de muchos factores de transcripción está directamente regulada por las vías de segundos mensajeros que se activan como consecuencia de la acción de sustancias químicas sobre receptores de membrana. También los receptores intracelulares pueden actuar como factores de transcripción.

## Capítulo III

# Tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos: antipsicóticos

*Jordi Silvestre Soto*

## Introducción

Los trastornos con afectación psicótica son, de entre los desordenes psiquiátricos, quizá los que producen una mayor incapacidad vital, psíquica y social. La psicosis es un término genérico que hace referencia a un síndrome y no a una enfermedad en concreto. Como tal síndrome, se compone por un conjunto de síntomas caracterizados básicamente por una grave alteración del sentido de la realidad, y pueden estar asociados a gran variedad de condiciones y alteraciones psiquiátricas. De entre este tipo de trastornos, uno destaca por su gravedad y por la gran perturbación psicosocial que entraña: la esquizofrenia. La esquizofrenia constituye un complejo y todavía mal entendido desorden neuropsiquiátrico con una gran heterogeneidad sintomatológica, caracterizada por una grave afectación general perceptiva, cognitiva, afectiva y emocional. Básicamente, integra dos grupos de síntomas: los positivos, constituidos fundamentalmente por delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado e incoherente; y los negativos, que incluirían desinterés por lo que les rodea, desmotivación, angustia y depresión. A estos dos grupos principales de síntomas habría que añadir la afectación de tipo cognitivo, presente en la mayor parte de los pacientes esquizofrénicos. Suele manifestarse en la primera juventud, por lo que es la patología psiquiátrica más invalidante en este crucial periodo de la vida, lo cual tendrá inevitablemente consecuencias negativas en la madurez.

La etiología de la esquizofrenia es por ahora desconocida. Alteraciones estructurales de determinadas regiones cerebrales han sido detectadas en relación con la enfermedad, aunque éstas son en general poco consistentes y no serían exclusivas de la esquizofrenia, al estar también asociadas a otro tipo de patologías. Todo indica que los factores genéticos son decisivos tanto en el origen como en la manifestación de la enfermedad. Sin embargo, éstos, aunque necesarios, no serían suficientes para provocar la esquizofrenia,



cuya manifestación dependería a su vez de un complejo conjunto de factores y circunstancias ambientales.

En este capítulo estableceremos los fundamentos del tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos, con especial énfasis en la esquizofrenia. Veremos las principales características de los diferentes grupos de fármacos antipsicóticos, fundamentalmente en relación con sus propiedades farmacológicas, mecanismos de acción, farmacocinética y efectos adversos.

Para esto es fundamental conocer las alteraciones neuroquímicas subyacentes a los trastornos psicóticos en general, y a la esquizofrenia en particular. El establecimiento de las alteraciones de los diferentes sistemas de neurotransmisión asociadas a la enfermedad es de particular importancia para comprender el modo de acción, el perfil farmacológico y la actividad terapéutica de los fármacos antipsicóticos. En realidad, debido a que la esquizofrenia constituye un trastorno global del SNC, casi todos los sistemas de neurotransmisión estarían en mayor o menor medida involucrados en la patofisiología de esta enfermedad. En este sentido, pondremos sin embargo un especial énfasis en la alteración de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, y dedicaremos especial atención a las complejas interacciones que se establecen entre los mismos, así como con otros no menos importantes sistemas de neurotransmisión (acetilcolina, GABA, etc.).

El tratamiento farmacológico moderno de los trastornos psicóticos arranca a principios de los años cincuenta del siglo XX con la introducción de la clorpromazina, una fenotiazina alifática. El éxito de este compuesto en el tratamiento de las psicosis propició la síntesis y el desarrollo de otros compuestos análogos o con un perfil farmacológico similar, entre los que cabe destacar los tioxantenos (p. ej. tiotixeno) y butirofenonas (p. ej. haloperidol); todos éstos con un mecanismo de acción común: el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos. A los compuestos de esta primera generación de antipsicóticos se les denominó de manera genérica *neurolépticos*, por su eficacia en disminuir específicamente la agitación asociada a las psicosis, y para diferenciarlos de otros tranquilizantes con una acción sedante y depresora del SNC no específica (p. ej., barbitúricos). En la actualidad se les denomina también *antipsicóticos convencionales, clásicos o típicos*, en contraposición a los antipsicóticos de nueva generación o antipsicóticos atípicos, denominados así por exhibir un perfil terapéutico más extenso que los neurolépticos, al tiempo que muestran una menor propensión a causar los efectos neurológicos adversos de tipo extrapiramidal (EPS).

En efecto, pese a la alta efectividad que exhiben los neurolépticos en los trastornos psicóticos, muestran también serias limitaciones clínicas que condicionan su actividad terapéutica; por un lado su efectividad se restringe a la sintomatología positiva (p. ej. alucinaciones, delirios) y muestra poca o nula actividad sobre la sintomatología negativa y cognitiva de la enfermedad; y por otro lado, exhiben una elevada propensión a la inducción de efectos adversos, sobre todo aquéllos relacionados por el bloqueo indiscriminado de los receptores D<sub>2</sub>, entre los que cabe destacar, por su gravedad y el grado de incapacidad que producen, los EPS y el síndrome maligno neuroléptico (NMS). Por el contrario,

en las últimas décadas se han desarrollado nuevos antipsicóticos que han demostrado ser eficaces tanto sobre la sintomatología negativa como cognitiva de la esquizofrenia. Al mismo tiempo, son tan eficaces como los neurolépticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos positivos pero, al contrario que aquéllos, exhiben una baja o nula propensión a causar EPS. Estas características confieren a estos antipsicóticos lo que se ha denominado un *perfil antipsicótico atípico*.

Sin embargo, los antipsicóticos atípicos están lejos de ser el antipsicótico ideal debido a una eficacia clínica limitada, a la vez que muestran también serios efectos adversos que restringen igualmente su uso terapéutico. Por lo tanto, dedicaremos un espacio a considerar las estrategias que se supone van a definir el diseño y desarrollo de los futuros agentes antipsicóticos con propiedades que les confirieran, respecto a los tratamientos actualmente disponibles, una mejor respuesta terapéutica y una mínima incidencia de efectos adversos.

## **1. Bases biológicas de los trastornos psicóticos y de la esquizofrenia**

### **1.1. Etiología y factores de riesgo**

La etiología de la esquizofrenia continúa siendo desconocida. Hasta el momento no se ha podido identificar ningún factor causal simple de la enfermedad, aunque hay abundantes evidencias de la intervención de factores tanto de tipo genético como no genético (ambientales) en el origen y desarrollo de la enfermedad.

Diferentes tipos de anomalías neuroanatómicas han sido relacionadas con la esquizofrenia (p. ej., cambios estructurales, citoarquitectónicos, disminución de volumen ventricular). Se desconocen las causas precisas de las alteraciones neuroanatómicas. No obstante, y en contra del supuesto origen neurodegenerativo de la esquizofrenia, no se detecta pérdida neuronal, aunque éstas pueden presentar alteraciones morfológicas (p. ej., menor tamaño, menor ramificación).

Tras descartarse el origen degenerativo, la esquizofrenia está considerada actualmente como un trastorno del desarrollo y maduración del SNC, en el que una convergencia de factores de tipo genético y ambiental durante el periodo prenatal y/o perinatal conduciría finalmente a alteraciones estructurales y neuroquímicas, responsables en última instancia de la sintomatología esquizofrénica.

De este modo, los esfuerzos para encontrar la causa subyacente de la esquizofrenia se han centrado en tres líneas generales de investigación:

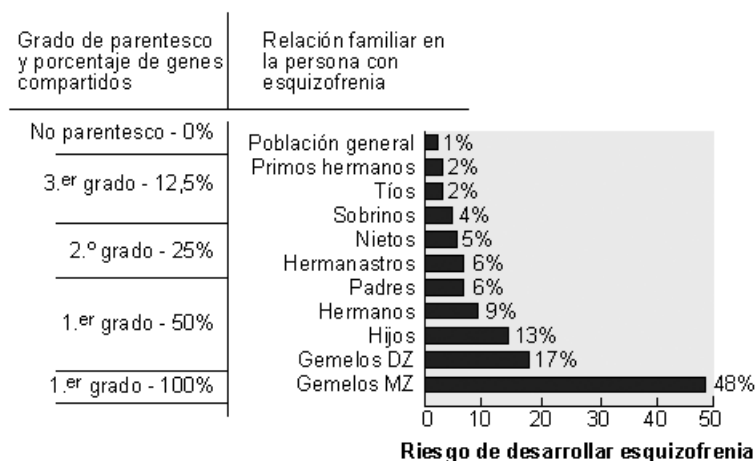
- Detección e identificación de genes candidatos que confieran susceptibilidad a la enfermedad.

- Identificación de anomalías neuroanatómicas.
- Identificación de los mecanismos de acción de los fármacos con efectos terapéuticos.

### 1.1.1. Factores genéticos

La esquizofrenia presenta un importante componente de tipo genético. Ya los estudios clásicos de genética realizados en los años sesenta del siglo XX establecieron que la vulnerabilidad a sufrir esquizofrenia tiene una clara determinación genética. No obstante, a pesar de la fuerte evidencia de la implicación de los factores genéticos en la esquizofrenia, aún hoy no se ha identificado claramente ningún gen con la enfermedad. Se cree que este hecho se debe a la importancia que tienen los factores ambientales en modular la susceptibilidad genética, y porque diferentes combinaciones de genes podrían dar lugar finalmente a la misma enfermedad (heterogeneidad genética).

Los estudios clásicos en genética (de familia, de gemelos y de adopción) revelaron que los familiares de afectados por esta enfermedad tienen un riesgo significativamente mayor que el resto de la población de sufrir la enfermedad, y que este riesgo estaba directamente relacionado con el grado de parentesco con el afectado. De esta manera, por ejemplo, en el caso de los gemelos monocigóticos (MZ) mostrarían el máximo riesgo con un 48%. Puesto que los gemelos monocigóticos comparten el 100% de los genes, es evidente que factores de tipo no genético (ambientales) juegan también un papel crucial.



**Figura 1.** Riesgo de desarrollar esquizofrenia dependiendo del grado de parentesco con el miembro afectado por la enfermedad.

La complejidad de la interacción entre los factores de riesgo genéticos y no genéticos en la esquizofrenia queda reflejada también por la complejidad en su modo de transmi-

sión y por la gran variabilidad en su expresión (sintomatológico y severidad). Esto, por un lado, indica que los factores ambientales intervienen de manera importante y por otro es indicativo de que la enfermedad no está causada por la alteración de un único gen. Por el contrario, se cree que para que la enfermedad se manifieste sería necesaria la intervención de varios componentes genéticos, ya sea con un efecto interactivo o aditivo, y en los que la acción simultánea de múltiples genes, cada uno con efectos pequeños, sería necesaria para crear las condiciones necesarias para la aparición de la enfermedad (modelo poligénico o multifactorial).

Puesto que, tal y como ya hemos comentado, la esquizofrenia no constituiría una única entidad patológica sino que sería común de una conjunción de distintos desórdenes con características comunes, se cree en la posibilidad de que cada uno de éstos tenga su propio perfil genético, de que cada uno requiera de la convergencia apropiada de unas condiciones ambientales concretas que posibiliten la expresión de la enfermedad.

### 1.1.2. Factores ambientales

Como ya hemos dicho, una predisposición genética sería necesaria, pero no suficiente, para causar esquizofrenia. En este sentido, la presencia de un determinado perfil genético en conjunción con factores no genéticos de tipo biológico, ambiental, psicológico y social sería necesaria para que la enfermedad se manifestase.

**Tabla I.** Principales factores ambientales de riesgo relacionados con una mayor propensión de sufrir esquizofrenia

Prenatales/perinatales	Posnatales
• Complicaciones obstétricas	• Infección viral del SNC (p. ej., meningitis)
• Alteraciones hormonales (p. ej., estrés, depresión)	• Estrés social
• Infección viral (p. ej., gripe)	• Malnutrición
• Hipoxia perinatal	• Traumatismos craneoencefálicos
• Alteraciones del sistema inmunitario (p. ej., enfermedad autoinmune, alergias)	• Intoxicaciones
• Alteración en el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana celular	• Enfermedades neurológicas
• Factores nutricionales (malnutrición)	
• Incompatibilidad del factor Rh	
• Intoxicaciones	

En este sentido, hay datos lo suficientemente consistentes como para relacionar problemas prenatales y perinatales como malnutrición, depresión, infecciones víricas (p. ej., la gripe), alteraciones metabólicas, intoxicaciones, hipoxia o incompatibilidad del factor Rh, entre otros, con un mayor riesgo de sufrir posteriormente esquizofrenia. Por ejemplo, un estudio reciente ponía de manifiesto cómo la edad avanzada del padre podría también constituir un factor de riesgo para la esquizofrenia. Igualmente, una variedad de acontecimientos en los primeros años de desarrollo infantil y de la adolescencia pueden propiciar un mayor riesgo de sufrir la enfermedad. Por ejemplo, infecciones víricas que afectan directamente al SNC (p. ej., meningitis), malnutrición y traumatismos craneoencefálicos.

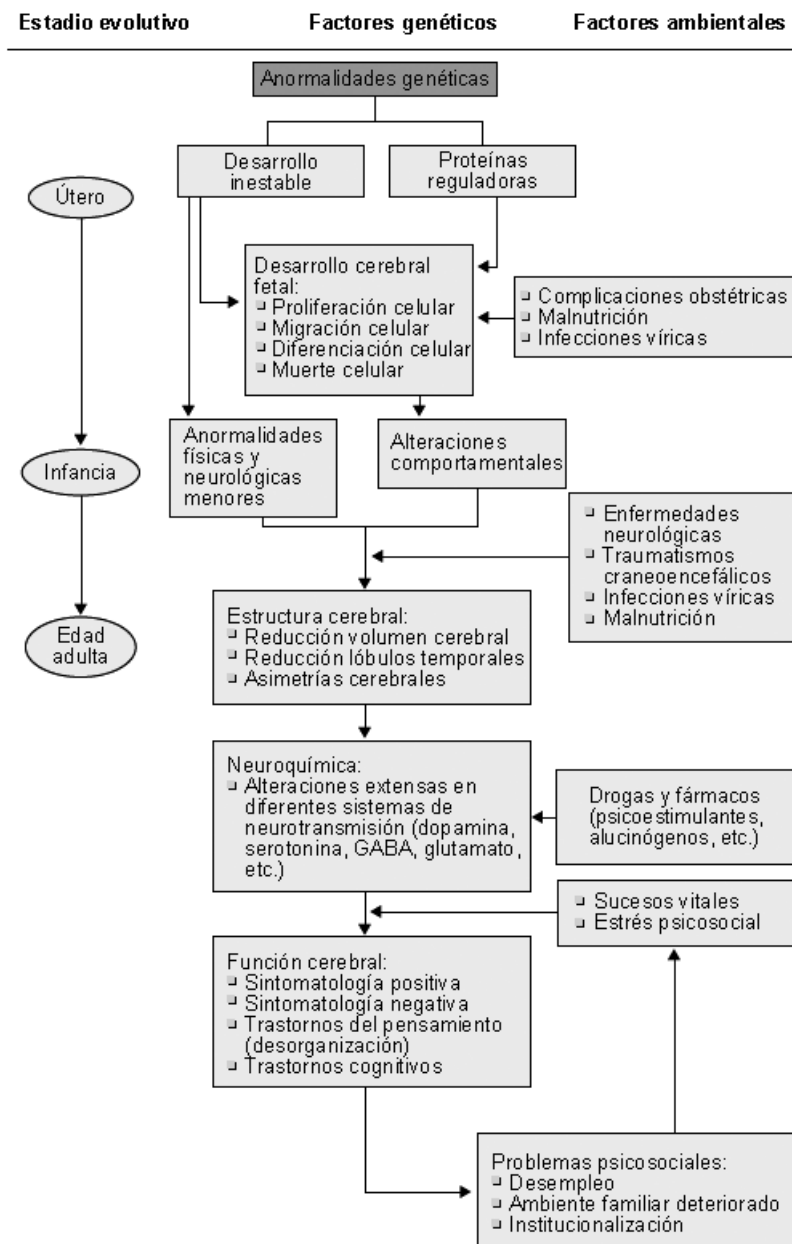
Como consecuencia de la influencia negativa de los factores ambientales durante la etapa prenatal, los recién nacidos suelen mostrar un peso inferior debido a que el periodo gestacional suele ser menor, por lo que aumentan las posibilidades de complicaciones obstétricas durante el periodo perinatal. Esto puede propiciar la aparición de diferentes anomalías para el desarrollo normal del sujeto (p. ej., sistema inmunitario deprimido, susceptibilidad a infecciones).

Cabe destacar que los factores y circunstancias ambientales anteriormente expuestos sólo constituirían realmente un riesgo en caso de convergencia con aquellos factores genéticos que determinarían la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, existe una serie de factores ambientales que por sí mismos pueden desencadenar un trastorno de tipo psicótico. Son los denominados *factores precipitantes o desencadenantes* tales como consumo de drogas de abuso, síndrome de abstinencia, alteraciones metabólicas, intoxicaciones u otras alteraciones o afecciones del SNC. La mayor parte de las psicosis inducidas por estas causas son reversibles una vez detectado y suprimido el factor desencadenante.

## **1.2. Hipótesis del neurodesarrollo anormal**

La hipótesis de que la esquizofrenia estaría causada por el desarrollo irregular del SNC parte de la observación de una variedad de alteraciones anatómicas y citológicas en diferentes estructuras cerebrales de pacientes esquizofrénicos, y surge al intentar integrar los modelos basados en las influencias genéticas con los modelos basados en las influencias ambientales.

En síntesis, se propone que la esquizofrenia sería la consecuencia final originada por una “sutil” anomalía, probablemente de causa genética, que se manifestaría ya en las primeras etapas del desarrollo fetal. Este defecto llevaría, en un efecto de “cascada”, a perturbar el desarrollo y el proceso normal de maduración cerebral, y tal proceso mostraría una



**Figura 2.** Modelo hipotético en el que se establecen las interacciones entre distintos factores causales tanto genéticos como ambientales en relación con el estado evolutivo personal.

gran susceptibilidad de ser modulado por factores de tipo ambiental. Básicamente serían las funciones neocorticales altamente evolucionadas las más afectadas, lo cual explicaría que la enfermedad no se manifestase claramente hasta alcanzada la madurez.

Sin embargo, el defecto al que hacíamos referencia no ha sido identificado de manera precisa por ahora, aunque hay algunos indicios de que este defecto debería afectar a los procesos de diferenciación y migración celular, así como al posterior establecimiento de conexiones neuronales (sinaptogénesis), en las primeras fases del desarrollo cerebral.

### **Proceso de migración erróneo**

En este sentido, una de las causas podría estar en un error en el proceso de migración de las células madre neuronales y en la alteración del posterior establecimiento de conexiones sinápticas. Estas células migran a través del cerebro a nuevas localizaciones, proceso mediante el cual se establecerían nuevas conexiones y reconexiones. Todo esto determinaría la formulación de nuevos conceptos y pensamientos, y posibilitaría de este modo el aprendizaje de nuevas capacidades. De esta manera, se propone que las alteraciones observadas en la esquizofrenia serían una consecuencia de una migración y posterior evolución inapropiada de estas células, así como de la alteración en el proceso de formación de conexiones sinápticas. Una de las proteínas clave para dirigir el proceso de migración de estas células es la reelina. La reelina se encuentra fundamentalmente localizada en interneuronas gabaérgicas de la corteza cerebral y actúa parando la migración neuronal y, por lo tanto, interviniendo en la estructuración correcta del cerebro durante el desarrollo. De hecho, investigaciones recientes han detectado menores niveles de reelina ( $\approx 50\%$ ) en determinadas áreas cerebrales muy involucradas en la esquizofrenia tales como la corteza prefrontal (PFC), corteza temporal o hipocampo en cerebros de pacientes con esquizofrenia. Cabe destacar que similares disminuciones de reelina se han detectado también en pacientes con depresión y con trastorno bipolar que manifiestan sintomatología psicótica.

Por otro lado, se han detectado también alteraciones en el proceso de mielinización en regiones estrechamente involucradas en la patofisiología de la enfermedad y que tendría su origen en defectos en la expresión de los genes implicados en la diferenciación y formación de células gliales y en particular de los oligodendrocitos, los encargados de constituir la capa miélica neuronal en el SNC. En este sentido, se ha observado que los pacientes con esquizofrenia presentan un menor índice de mielinización en los lóbulos frontales.

En general, tanto si se considera desde un punto de vista genético o de la influencia de factores ambientales, la anomalía o defecto que perturbase el proceso normal de maduración del SNC se daría en etapas tempranas, críticas para el correcto desarrollo cerebral.

## **2. Patofisiología de la esquizofrenia: neuroanatomía y neuroquímica**

### **2.1. Neuroanatomía y neurocitología**

Partiendo de la aceptación de que la esquizofrenia es un trastorno del desarrollo y maduración del SNC consecuencia de una alteración en las etapas tempranas del desarrollo fetal, sería de esperar que esta alteración se reflejase posteriormente en anomalías estructurales, citológicas y funcionales observables.

#### ***2.1.1. Alteraciones anatómicas y estructurales***

Alteraciones anatómicas en varias estructuras cerebrales han sido descritas en individuos con esquizofrenia. Estos cambios incluyen reducciones en la masa cerebral (aprox. 6%), aumentos del volumen ventricular y anomalías en estructuras talámicas y del lóbulo temporal (tabla II).

Aunque estos cambios suelen ser sutiles, inconsistentes y no específicos para la esquizofrenia, la utilización de las técnicas más avanzadas en neuroimagen ha permitido detectar de manera más fiable y consistente una variedad de cambios morfológicos en distintas estructuras cerebrales presentes en esquizofrénicos. Estas alteraciones se localizarían fundamentalmente en estructuras del sistema límbico, del lóbulo temporal especialmente en la amígdala, el hipocampo y regiones adyacentes como el cíngulo y la circunvolución parahipocampal. Anomalías en otras estructuras tales como la corteza prefrontal (PFC), el tálamo y los ganglios basales han sido también consistentemente asociadas con la esquizofrenia.

#### ***2.1.2. Alteraciones de la citoarquitectura neuronal***

Las alteraciones a las que hacemos referencia no se restringirían únicamente a anomalías anatómicas. De este modo, alteraciones citoarquitectónicas referidas a irregularidades en un ámbito celular han sido también descritas en diferentes regiones cerebrales de afectados por la esquizofrenia, y se pueden observar variaciones en el tamaño, forma, orientación neuronal y de mielinización axonal en la mayor parte de las regiones antes citadas.



**Tabla II.** Principales regiones cuya alteración neuroanatómica se ha asociado con la esquizofrenia

<b>Estructura o región cerebral</b>	<b>Alteración</b>
Cerebro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor peso y volumen cerebral (≈6%)</li> <li>• Ensanchamiento de surcos y fisuras corticales</li> </ul>
Ventriculos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor volumen ventricular (ventriculos laterales, tercer ventriculo)</li> </ul>
Corteza prefrontal (PFC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos volumen</li> <li>• Alteraciones citoarquitectónicas</li> </ul>
Lóbulo cortical temporal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor volumen</li> </ul>
Tálamo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos volumen</li> <li>• Alteraciones citoarquitectónicas</li> </ul>
Hipocampo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos volumen</li> <li>• Alteraciones citoarquitectónicas</li> </ul>
Amígdala	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos volumen</li> </ul>
Circunvolución parahipocampal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos volumen</li> <li>• Alteraciones citoarquitectónicas</li> </ul>
Corteza entorrinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones citoarquitectónicas</li> </ul>
Ganglios basales: globo pálido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos volumen</li> <li>• Alteraciones citoarquitectónicas</li> </ul>

\* Alteraciones citoarquitectónicas: alteraciones en la forma, tamaño, orientación neuronal y de mielinización axonal.

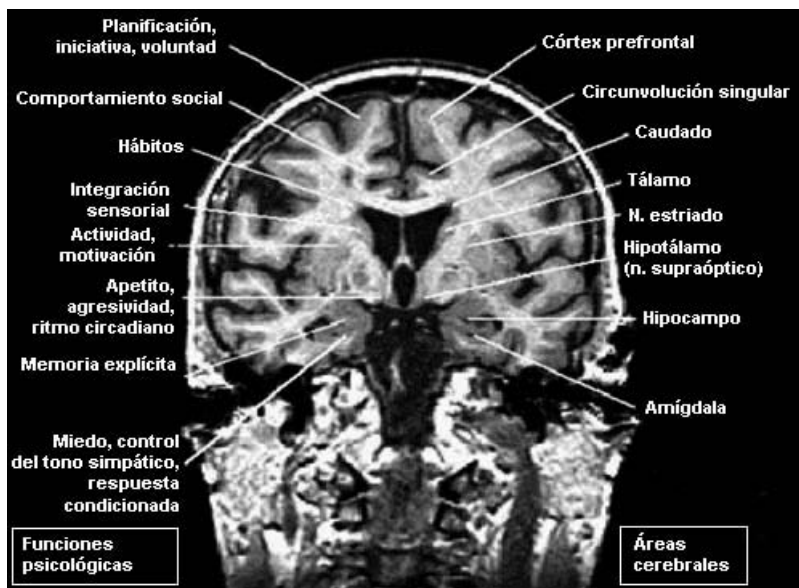
### ***2.1.3. Neuroanatomía funcional de la esquizofrenia: alteraciones funcionales***

A su vez, los cambios observados en la esquizofrenia no se encontrarían restringidos sólo a cambios físicos, sino también a funcionales. En este sentido, se ha observado un estado funcional anormal tanto de estructuras como de aquellos circuitos que se establecen entre éstas. Tales estructuras coinciden en gran medida con aquellas que muestran también alteraciones neuroanatómicas, y esto confirma su implicación en la sintomatología psicótica de la esquizofrenia.

De entre estas estructuras destacan los lóbulos temporales por la consistencia y la fiabilidad de las observaciones, así como otras áreas relacionadas con el procesamiento e integración de la información proveniente de las áreas corticales asociativas.

#### **Sintomatología característica de la esquizofrenia**

La detección de anomalías neuroanatómicas y funcionales en la corteza temporal sería consistente con la sintomatología clínica característica de la esquizofrenia. En este sentido, la implicación en la sintomatología esquizofrénica de esta estructura cerebral vendría apoyada por la observación de una actividad anormal del lóbulo temporal durante la fase activa psicótica, con presencia de alucinaciones auditivas.



**Figura 3.** Neuroanatomía y funciones relacionadas.

Las diferentes alteraciones a las que hacíamos referencia anteriormente pueden asociarse en mayor o menor medida a los distintos síntomas o categorías sintomatológicas de la esquizofrenia, dependiendo de su implicación en las distintas funciones cerebrales, particularmente aquéllas involucradas en el procesamiento cognitivo, sensorial, perceptivo y/o afectivo.

## 2.2. Neuroquímica de la esquizofrenia: sistemas de neurotransmisión

La esquizofrenia es un trastorno general del SNC. Por lo tanto, es de prever que prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión estén en mayor o menor medida alterados y, consecuentemente, implicados en las manifestaciones de la enfermedad.

### Reflexión

De hecho, las alteraciones en un ámbito neuroquímico subyacentes a la esquizofrenia constituirían un complejo entramado de acciones e interacciones entre los distintos sistemas de neurotransmisión, por lo que, de entre todos los sistemas de neurotransmisión implicados en algún momento en la esquizofrenia, nos centraremos en aquellos que por la evidencia y consistencia de los datos mostrarían una mayor implicación en la patofisiología de la enfermedad.

**Tabla III.** Principales alteraciones funcionales observadas en la esquizofrenia y su relación con los distintos tipos de sintomatologías características de la enfermedad

Tipo de sintomatología	Alteraciones funcionales
Positiva	Relacionada fundamentalmente con una sobreactivación de áreas subcorticales, y en particular de aquéllas del sistema límbico. Una alteración de éstas y/o del complejo entramado de conexiones que establecen entre sí y con zonas corticales podría ser la causa subyacente de la sintomatología positiva de la esquizofrenia a causa de su implicación en la integración, procesamiento, direccionamiento y filtrado de información sensorial. Entre las estructuras que más se han relacionado con la sintomatología psicótica, se podría destacar, por la solidez de los datos experimentales, aquéllas relacionadas con el lóbulo temporal como por ejemplo el hipocampo, la amígdala, el córtex auditivo primario, la corteza de asociación temporal, la circunvolución del cíngulo y otras estructuras subcorticales como el tálamo, los ganglios basales y el VTA <sup>1</sup> .
Negativa	Básicamente relacionada con una disminución funcional prefrontal, una zona particularmente implicada en funciones altamente evolucionadas de tipo emocional, procedimental y cognitivo, e involucrada en procesos como la voluntad, la planificación, la motivación, la iniciativa y la memoria, todas gravemente comprometidas en la esquizofrenia. De hecho, es en aquellos pacientes esquizofrénicos con predominancia de sintomatología negativa en los que se observan de manera más consistente alteraciones neuroanatómicas y funcionales. En este sentido, las observaciones referentes a menos peso y volumen cerebral y más volumen ventricular, y también aquellas concretas referentes a PCF y temporal, son particularmente evidentes en este tipo de pacientes <sup>2</sup> .
Cognitiva	Se suelen presentar incluso antes que la sintomatología positiva o negativa, lo cual ha llevado a pensar en la presencia de anomalías neuronales inespecíficas de carácter difuso subyacentes a la enfermedad. Estas anomalías se podrían dar tanto funcionalmente como también probablemente estructuralmente, aunque serían aquellas funciones localizadas en los lóbulos frontal y temporal las más afectadas. Asimismo, alteraciones en los ganglios basales y, por lo tanto, en aquellos circuitos en los que los ganglios basales participan más activamente, también estarían involucradas en la afectación cognitiva de la esquizofrenia.

<sup>1</sup> Mediante estudios de PET (tomografía por emisión de positrones) en pacientes que experimentan alucinaciones auditivoverbales se puede observar una actividad anormal de la corteza del lóbulo temporal, así como de otras áreas relacionadas con el procesamiento e integración de la sensación auditiva, al tiempo que se observa la activación del estriado (caudado/putamen) y del tálamo (núcleo magnocefal ventral anterior), y también del hipocampo, la corteza orbitofrontal, inferotemporal y cíngulo. La corteza inferotemporal está estrechamente vinculada al reconocimiento y discriminación visual. Esta región establece un circuito cerrado que comprende el tálamo y el sistema negroestriado (SNE). Esto implica que los ganglios basales (estriados) pueden modular áreas corticales involucradas en el procesamiento visual. Por lo tanto, alteraciones en el funcionamiento de los ganglios basales podrían provocar alteraciones en la percepción visual. Estas observaciones han permitido establecer que un funcionamiento anormal del circuito configurado por estas áreas ([PFC dorsolateral]-[ganglios basales][circuito talamocortical]) estaría involucrado en la sintomatología positiva de la esquizofrenia.

<sup>2</sup> Probablemente, esto se debe al carácter crónico de la enfermedad cuando ésta se encuentra asociada a la predominancia de síntomas negativos, lo que facilitaría la detección de posibles deterioros en un ámbito cerebral en este tipo de pacientes.

Uno de los sistemas de neurotransmisión particularmente asociados con la esquizofrenia es el de la DA. No obstante, las hipótesis que consideran la afectación de otros sistemas de neurotransmisión tales como el glutamatérgico, serotoninérgico, gabaérgico y colinérgico están cobrando cada vez mayor interés para explicar ya sea aspectos generales o concretos de los trastornos psicóticos.

A pesar de las evidencias a favor de la participación clave del sistema dopaminérgico en la esquizofrenia y en otros trastornos psicóticos, no está claro si su afectación sería una causa primaria de la enfermedad o una consecuencia secundaria a la afectación de otros sistemas relacionados de neurotransmisión. En realidad, todo indica que la esquizofrenia no puede explicarse mediante la alteración de un único sistema. En todo caso, las distintas hipótesis que implican a uno u otro sistema de neurotransmisión nunca serían excluyentes, sino complementarias.

### **2.2.1. Dopamina**

#### *Hipótesis de la hiperfuncionalidad dopaminérgica*

La hipótesis dopaminérgica sugiere que la esquizofrenia sería la manifestación patológica de una sobreactividad del sistema dopaminérgico. No obstante, y a pesar de las evidencias existentes a su favor, no está claro que una sobreactivación dopaminérgica sea la causa primaria de la esquizofrenia o el resultado de una alteración subyacente más fundamental.

#### **Hipótesis dopaminérgica**

Todo indica que una sobreactivación dopaminérgica en el SML (p. ej., núcleo accumbens) sería la responsable de la sintomatología positiva, mientras que una hipofuncionalidad dopaminérgica en el SMC (p. ej., PFC dorsolateral) lo sería de la sintomatología negativa. Por otro lado, la sobreactivación dopaminérgica en SNE estaría involucrada en la desregulación entre el SML y el SMC, y sería también característica de los trastornos psicóticos.

La hipótesis dopaminérgica se fundamenta en distintas evidencias experimentales:

- Los agentes con una acción dopaminérgica indirecta de tipo agonista (p. ej., anfetaminas, metilfenidato, cocaína o levodopa) pueden inducir o agravar cuadros psicóticos similares a los que se observan en la esquizofrenia.
- Los antipsicóticos son capaces de inhibir aquellos efectos inducidos por compuestos agonistas dopaminérgicos, tanto en humanos como en animales de laboratorio. De hecho, gran parte de los modelos animales para evaluar la efectividad antipsicótica de los fármacos se basa en la inhibición en animales de conductas inducidas por agonistas dopaminérgicos.

- La acción terapéutica sobre la sintomatología psicótica (síntomas positivos) de los fármacos antipsicóticos vendría de su capacidad para bloquear los receptores  $D_2$  postsinápticos en estructuras del sistema límbico subcortical (p. ej., núcleo *accumbens*).

### **Bloqueo de los receptores $D_2$**

Por otro lado, el bloqueo de los receptores  $D_2$  en PFC, fundamentalmente presinápticos, podría ser de utilidad para tratar la sintomatología negativa de la esquizofrenia al incrementar los niveles disponibles de DA en esta región (se puede ver la hipótesis de la hipofrontalidad dopaminérgica). En este sentido, se cree que el perfil característico que muestran algunos de los fármacos antipsicóticos del grupo de las benzamidas sustituidas (p. ej., amisulprida) sería el resultado de este mecanismo de acción.

- Los compuestos antipsicóticos pueden aumentar los niveles de metabolitos de la DA, lo cual es indicativo de que favorecen su metabolismo y, por lo tanto, su eliminación.

Una hiperfuncionalidad dopaminérgica podría venir tanto por un exceso de neurotransmisor como por una respuesta exacerbada de sus receptores, ya sea de carácter cuantitativo (exceso de receptores) o cualitativo (hipersensibilización). La comprobación de la hipótesis dopaminérgica se ha acometido desde diferentes tipos de estudios. Éstos incluyen: 1) diferencias en los niveles cerebrales de DA o de sus metabolitos; 2) diferencias de número o de sensibilidad de receptores dopaminérgicos; y 3) respuestas diferenciadas ante la aplicación de agentes agonistas dopaminérgicos.

- 1) **Niveles cerebrales de dopamina o de sus metabolitos:** no existe aún ninguna evidencia inequívoca de un aumento de los niveles cerebrales de DA en la esquizofrenia, y la mayoría de los estudios en este aspecto han sido contradictorios o de difícil replicación. En el mismo sentido, los estudios que han pretendido detectar diferencias en los niveles de metabolitos de la DA (p. ej., ácido homovanílico) han sido también decepcionantes, con resultados negativos, contradictorios o inconsistentes.
- 2) **Diferencias en el número o sensibilidad de receptores dopaminérgicos:** otra variación de la hipótesis dopaminérgica hace referencia no tanto a los niveles de DA como a la de sus receptores. En este sentido, algunos estudios han detectado cambios en la densidad de receptores dopaminérgicos ( $D_1$ ,  $D_2$  y  $D_3$ , fundamentalmente) en varias regiones cerebrales, ya sea midiendo el número de receptores o la expresión de sus correspondientes transcritos (ARNm). De entre todos los receptores dopaminérgicos, el que ha recibido mayor atención en relación con su implicación en la esquizofrenia ha sido el  $D_2$ . Esto se debe a la constatación de que la mayor parte de los fármacos antipsicóticos ejercen su acción terapéutica mediante el bloqueo de dicho receptor. No obstante, los resultados son en general poco consistentes, contradictorios o poco significativos.

**Tabla IV.** Principales alteraciones observadas en los receptores dopaminérgicos en la esquizofrenia

Tipo de sintomatología	Alteraciones funcionales
D <sub>1</sub>	El hecho de que se detecten concentraciones más bajas de este receptor en PFC podría sugerir que este receptor estuviese implicado fundamentalmente en la sintomatología negativa de la esquizofrenia. A pesar de esto, los antagonistas selectivos D <sub>1</sub> no exhiben actividad antipsicótica.
D <sub>2</sub>	A pesar de la evidencia de la implicación del receptor D <sub>2</sub> en la esquizofrenia, los distintos estudios realizados en este sentido ofrecen resultados poco consistentes y no se pide que se observen cambios verdaderamente significativos en la densidad, expresión o sensibilidad del receptor en pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, entre estos estudios se podría destacar, por una mayor consistencia, aquellos que indican una presencia mayor de receptores D <sub>2</sub> en regiones subcorticales (p. ej., núcleo accumbens y SNEs) <sup>3</sup> .
D <sub>3</sub>	La localización del receptor D <sub>3</sub> preferentemente en áreas del sistema límbico y en particular en el núcleo accumbens han hecho pensar en la implicación de este receptor también en la patofisiología de la esquizofrenia. Una de las evidencias proviene de los estudios genéticos que demuestran la asociación con la esquizofrenia de alteraciones del gen DRD3 para este receptor. Por otro lado, también hay algunos estudios que indican una mayor densidad de receptores D <sub>3</sub> en accumbens de pacientes esquizofrénicos, aunque otros estudios indican, al contrario, una reducción de los niveles de ARNm para el receptor D <sub>3</sub> en la corteza cerebral.
D <sub>4</sub>	El receptor D <sub>4</sub> se expresa fundamentalmente en áreas corticales y en hipocampo. Sin embargo, no se han podido detectar cambios significativos relacionados con la esquizofrenia en estas áreas cerebrales. Por otro lado, estudios preliminares indicaban una reducción en la densidad de receptores D <sub>4</sub> en estriado de pacientes esquizofrénicos, aunque estos resultados no han podido ser replicados mediante la utilización de técnicas más avanzadas. Al contrario, estudios recientes sí que han detectado niveles superiores de ARNm para el receptor D <sub>4</sub> en áreas corticales muy concretas (corteza orbitofrontal), pero no en otras supuestamente más implicadas en la enfermedad (p. ej., PFC dorsolateral) <sup>4</sup> .

<sup>3)</sup> La afinidad con el receptor D<sub>2</sub> de los agentes antipsicóticos se correlaciona de manera directa con su potencia terapéutica en aliviar los síntomas psicóticos agudos (síntomas positivos). Tal y como veremos en mayor detalle más adelante, se cree que este efecto es debido al bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> postsinápticos del sistema mesolímbico (SML) en áreas como el núcleo accumbens. No obstante, el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> no aliviaría los síntomas negativos ni cognitivos de la esquizofrenia, lo que explicaría la ineficacia de los antipsicóticos convencionales (neurolépticos) en tratar este tipo de sintomatologías. Por otro lado, el bloqueo indiscriminado del D<sub>2</sub> se asocia a la aparición de los efectos adversos que comporta este tipo de medicación. Por ejemplo, el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en el SNE se relaciona con la aparición de EPS.

<sup>4)</sup> La posible implicación del receptor D<sub>4</sub> en la patofisiología de la esquizofrenia se basa, más que en estudios de tipo neuroanatómico, en que algunos de los antipsicóticos de nueva generación - fundamentalmente la clozapina y que exhiben una gran eficacia terapéutica generalizada para la esquizofrenia (aliviando tanto los síntomas positivos como negativos) muestran una gran afinidad hacia el receptor D<sub>4</sub>. Sin embargo, y a pesar de que en modelos animales la antagonización selectiva del receptor D<sub>4</sub> sugiere efectos antipsicóticos, la administración de fármacos con una acción selectiva y específica para el receptor D<sub>4</sub> no se ha mostrado eficaz en ensayos clínicos en humanos.

3) **Diferencias en la respuesta dopaminérgica ante la aplicación de agentes agonistas dopaminérgicos:** tal y como indicábamos, alteraciones en la expresión o sensibilidad de los receptores dopaminérgicos podrían estar implicadas en la patofisiología de la esquizofrenia. Tanto si la sobreactivación dopaminérgica es debida a una alteración cuantitativa (niveles de DA o número de receptores) o cualitativa (sensibilización), es de esperar que el sistema dopaminérgico reaccione de manera anormal ante la administración de compuestos que actúen específicamente sobre este sistema. Por lo tanto, si la sensibilización del sistema dopaminérgico es subyacente a la esquizofrenia, cabría esperar que éste reaccionase de manera exacerbada ante la administración de compuestos agonistas dopaminérgicos (p. ej., anfetamina, apomorfina).

### Niveles de DA

En este sentido, cabría destacar los resultados de un estudio reciente utilizando la *tomografía computarizada de emisión fotónica simple* (SPECT), en la que se evidenciaba una mayor liberación de DA en un ámbito de estriado en respuesta a la administración de anfetamina en pacientes esquizofrénicos, lo cual sugiere una hipersensibilización del sistema dopaminérgico en un ámbito presináptico en esta región cerebral.

### *Hipótesis de la hipofrontalidad dopaminérgica (o teoría de la desregulación de los sistemas dopaminérgicos)*

El sistema mesolímbico (SML) está sometido a un control inhibitorio proveniente de las regiones frontales. Este hecho llevó a considerar la posibilidad de que la sobreactivación dopaminérgica del SML (responsable de la sintomatología positiva) fuera secundaria o simultánea a una pérdida de la actividad dopaminérgica en las regiones frontales. Una hipofuncionalidad prefrontal estaría relacionada con la sintomatología negativa y las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia.

### **Sobreactivación dopaminérgica del SML**

La sobreactivación dopaminérgica del SML y, más concretamente, en un ámbito de núcleo *accumbens*, se ha asociado con la irrupción de síntomas positivos de carácter psicótico. Por el contrario, se ha sugerido que parte de la sintomatología esquizofrénica, sobre todo aquella referida a la sintomatología negativa y de carácter cognitivo, estaría relacionada con una funcionalidad dopaminérgica reducida a un ámbito de PFC y, más concretamente, de PFC dorsolateral.

Se sugiere, pues, que una desregulación dopaminérgica del sistema mesocorticolímbico (SMCL) –constituido por los sistemas mesolímbico (SML) y mesocortical (SMC)– sería la responsable de la esquizofrenia. Esta hipótesis se basa en la constatación de que muchos de los pacientes con esquizofrenia crónica muestran una actividad frontal reducida.

### **Reducción de la actividad dopaminérgica**

A pesar de que algunos estudios funcionales muestran una menor actividad prefrontal, fundamentalmente en pacientes esquizofrénicos con una predominancia de síntomas nega-

tivos, hay pocas evidencias en humanos que indiquen que realmente existe una reducción de la actividad dopaminérgica en el PFC. A pesar de todo, sí existen datos indirectos en esta dirección, al haberse encontrado en PFC de pacientes esquizofrénicos menores niveles de tirosina hidroxilasa (la enzima que sintetiza a la DA), así como de transportadores de DA, encargados de la recaptación de la DA extracelular, hechos que indicarían un nivel de funcionamiento disminuido del sistema dopaminérgico.

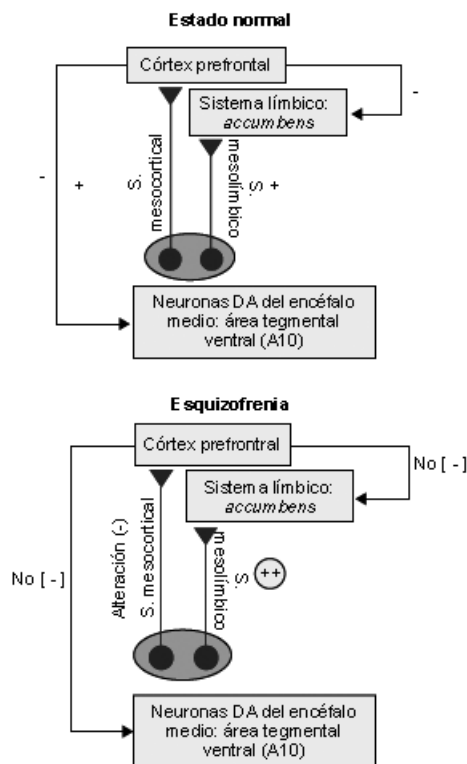
La PFC ejerce una acción inhibitoria sobre la actividad dopaminérgica del SML, ya sea inhibiendo las neuronas dopaminérgicas del VTA o mediante la acción inhibitoria directa sobre otras estructuras subcorticales del sistema límbico. Por otro lado, se ha constatado que los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico (SML y SMC) actúan recíprocamente, de modo que una lesión o defecto que implicara una disminución de la actividad dopaminérgica del sistema mesocortical o SMC (hipofrontalidad) resultaría en la pérdida de control de retroalimentación inhibitorio de la PFC sobre el SML, con la consecuente sobreactivación de este último.

El concepto de un estado prefrontal hipodopaminérgico concomitante a un estado hiperdopaminérgico subcortical tiene importantes implicaciones para entender la patofisiología de la esquizofrenia y los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos. Como ya hemos indicado, la sintomatología negativa de la esquizofrenia se ha asociado con una reducción del tono dopaminérgico prefrontal, mientras que la sintomatología positiva se cree que refleja un tono excesivo dopaminérgico en un ámbito subcortical.

Finalmente, debemos resaltar que, aun a pesar de la evidencia a favor de la sobreactivación dopaminérgica como una de las causas de la esquizofrenia, no existen por ahora pruebas directas, consistentes e irrefutables que demuestren de manera indiscutible la sobreactivación del sistema dopaminérgico como la causa subyacente fundamental de la esquizofrenia. De esta manera, todo indica que una simple alteración dopaminérgica no es suficiente para explicar satisfactoriamente todos los aspectos de la esquizofrenia. Entre los datos que no casan con la simple visión de la esquizofrenia como una simple alteración del sistema dopaminérgico, destacaríamos los siguientes:

- Los neurolepticos (p. ej., haloperidol, clorpromazina) son potentes antagonistas del receptor  $D_2$ . No obstante, muestran una eficacia usualmente restringida sólo sobre los síntomas psicóticos positivos, y son en general ineficaces para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- Los efectos terapéuticos de los antipsicóticos muestran una demora significativa (semanas) desde que se inicia el tratamiento; es decir, los efectos antipsicóticos no se manifiestan hasta pasado un periodo de tiempo considerable después de iniciado el tratamiento, mientras que la acción farmacológica (bloqueo de receptores  $D_2$ ) ocurre prácticamente de manera inmediata tras su administración.





**Figura 4.** Representación esquemática de la hipótesis de la hipofuncionalidad dopaminérgica (hipofrontalidad) de la esquizofrenia.

- Muchos de los antipsicóticos de nueva generación (p. ej., clozapina) exhiben frecuentemente una baja o moderada actividad sobre los receptores dopaminérgicos.

### Antipsicóticos convencionales

De hecho, tal y como veremos más adelante, los antipsicóticos convencionales, aunque efectivos en la sintomatología positiva, son ineficaces para aliviar los síntomas negativos y cognitivos asociados a la esquizofrenia e incluso pueden llegar a empeorarlos (síndrome deficitario neuroléptico). Este tipo de compuestos actúa básicamente inhibiendo la actividad dopaminérgica mediante su acción antagonista sobre los receptores  $D_2$ . El bloqueo de los receptores  $D_2$  en SML (*accumbens*) explicaría su acción restringida sobre la afectación positiva, mientras que el bloqueo del receptor  $D_2$  en SMC (PFC) lo sería del síndrome deficitario neuroléptico. Por el contrario, los antipsicóticos de nueva generación ejercen su acción mediante su interacción con una mayor variedad de receptores, tanto dopaminérgicos ( $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ) como, y fundamentalmente, serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>). El tono dopaminérgico de la PFC está inhibido por neuronas serotoninérgicas provenientes del rafe. Concretamente, la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> situados en neuronas dopaminérgicas ejercen una

acción inhibitoria en la liberación de DA en la PFC. El bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> implicaría, pues, un aumento del tono dopaminérgico prefrontal, lo cual explicaría la efectividad de los antipsicóticos atípicos (en contraposición a los convencionales, neurolépticos o antipsicóticos típicos) tanto sobre la sintomatología positiva como sobre la sintomatología negativa y cognitiva de la esquizofrenia.

### 2.2.2. Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es, de entre todos los neurotransmisores, quizá el que se encuentra involucrado en una mayor variedad de funciones, trastornos y patología del SNC (p. ej., depresión, ansiedad, cognición, percepción, conducta agresiva, trastornos del sueño, trastornos de la ingesta, etc.). Por lo tanto, sería razonable esperar que la alteración del sistema serotoninérgico estuviese implicada en algunos aspectos de la sintomatología comúnmente observados en la esquizofrenia (p. ej., alucinaciones, déficits cognitivos y sensoriales, conductas agresivas, alteraciones del estado de ánimo, del sueño, de la actividad motora, del impulso sexual y del apetito).

#### Interacción con otros sistemas

La implicación de la 5-HT en tal variedad de funciones se explica probablemente por su acción fundamentalmente moduladora sobre otros sistemas de neurotransmisión. De hecho, la implicación de la 5-HT en la esquizofrenia no se entiende tanto por una acción directa de ésta, sino principalmente cuando se consideran sus interacciones con otros sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, glutamatérgico y colinérgico, fundamentalmente).

Una hiperfuncionalidad (sobreactivación) del sistema serotoninérgico podría ser una de las causas de la esquizofrenia. Esta idea viene fundamentada por lo siguiente:

- Algunos de los más potentes alucinógenos tales como la mescalina, psilocibina, la bufotenina y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) son agonistas de los receptores 5-HT.
- Agentes que inducen un aumento de los niveles de 5-HT, ya sea bloqueando su recaptación (p. ej., fluoxetina) o facilitando su liberación (p. ej., MDMA), pueden llegar a producir síntomas tanto de tipo negativo (déficits cognitivos, depresión y ansiedad) como positivos (delirios y alucinaciones).

Sin embargo, sería durante los periodos entre crisis (en las fases libres de síntomas psicóticos agudos, caracterizados por una mayor presencia de sintomatología negativa) cuando la sobreactivación serotoninérgica predominaría, tal y como se deduce de las observaciones siguientes:

- El sistema serotoninérgico ejerce una acción inhibitoria sobre la liberación de DA en la PFC, de modo que una sobrestimulación serotoninérgica reduciría los niveles de DA en esta región, lo cual se asocia a la presencia de sintomatología negativa.

### Receptores 5-HT<sub>2A</sub>

La regulación prefrontal dopaminérgica por la 5-HT se debe a la invasión de neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe que actuaría sobre receptores 5-HT<sub>2A</sub> somatodendríticos y axonales presinápticos localizados en neuronas DA o GLU de la PFC. La acción inhibitoria de la 5-HT sobre la liberación de DA en PFC sería fundamentalmente debida a la activación de aquellos receptores 5-HT<sub>2A</sub> presinápticos.

- La atrofia cortical y el aumento de volumen ventricular, observados sobre todo en pacientes esquizofrénicos crónicos en los que predomina la sintomatología de tipo negativo, se asocia a una reducción de los niveles de 5HIAA (principal metabolito de la 5-HT) en líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Se observa una reducción de los niveles de metabolitos de la 5-HT (p. ej., 5-HIAA) en LCR durante las crisis psicóticas agudas (síntomas positivos).

### *Receptores 5-HT y esquizofrenia*

El receptor 5-HT<sub>2A</sub> sería el receptor serotoninérgico que ha recibido mayor atención en relación con la esquizofrenia, por su papel eminentemente regulador sobre el sistema dopaminérgico. No obstante, otros receptores serotoninérgicos han sido también implicados en menor o mayor medida en la patofisiología de la esquizofrenia. En este sentido, los efectos de la 5-HT sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>6</sub> han recibido una consideración especial.

- **Receptor 5-HT<sub>2A</sub>**: de entre todos los receptores de la 5-HT, sería el receptor 5-HT<sub>2A</sub> el más estrechamente asociado con la esquizofrenia. En este sentido, alteraciones tanto cuantitativas como funcionales del receptor 5-HT<sub>2A</sub> se han relacionado con la patofisiología de la esquizofrenia.
  - Todo indica que los efectos psicotomiméticos de los alucinógenos serotoninérgicos (p. ej., mescalina, psilocibina, LSD) estarían mediados por su acción agonista sobre el receptor 5-HT<sub>2A</sub>.
  - Zonas corticales de pacientes esquizofrénicos mostrarían reducciones tanto en el número de receptores 5-HT<sub>2A</sub> como en el ARNm que codifica para éste.
  - Tal y como hemos dicho, el sistema serotoninérgico ejerce una acción inhibitoria sobre la DA en la PFC. Este efecto estaría mediado por el receptor 5-HT<sub>2A</sub>.
  - Hay casi una unanimidad entre los expertos en considerar que el perfil atípico de gran parte de los antipsicóticos de nueva generación podría explicarse en gran medida por la acción antagonista de estos fármacos sobre el receptor 5-HT<sub>2A</sub>.
  - Antagonistas selectivos y específicos 5-HT<sub>2A</sub> exhiben propiedades antipsicóticas en modelos animales.

### Antagonización específica y selectiva

Aunque la antagonización específica y selectiva del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (p. ej., MDL-100907) ha mostrado su efectividad antipsicótica en modelos animales, hasta ahora no ha sido

posible demostrar esta eficacia en ensayos clínicos en humanos. Aunque la implicación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> tanto en la patofisiología de la esquizofrenia como en la actividad terapéutica de los antipsicóticos atípicos parece clara, probablemente su acción terapéutica no sea de tipo directo, sino mediante la modulación de los efectos producidos por el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en un estado dopaminérgico alterado.

- **Receptor 5-HT<sub>1A</sub>**: este receptor estaría incrementado en cerebros de pacientes esquizofrénicos, en particular en regiones involucradas en la esquizofrenia como la PFC, orbital y temporal, así como en el hipocampo. Las posibles funciones del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en la esquizofrenia se relacionarían fundamentalmente con su capacidad moduladora sobre el sistema glutamatérgico. De hecho, una acción agonista o de agonismo parcial sobre este receptor podría contribuir al perfil atípico de los antipsicóticos.

#### **Regulación al alza del receptor 5-HT<sub>1A</sub>**

Una regulación al alza del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, contrariamente a lo que se observaba para el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, sería, sin embargo, también compatible con una sobreactivación del sistema serotoninérgico, si consideramos que el 5-HT<sub>1A</sub> es un receptor eminentemente pre-sináptico (autorreceptor), mientras que el receptor 5-HT<sub>2A</sub> lo es postsináptico.

#### **Oposición entre 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>**

Habitualmente, los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> ejercen efectos opuestos. Por lo tanto, una alteración en la proporción entre éstos podría también contribuir a la afectación de la enfermedad, por ejemplo actuando sobre las neuronas de GLU en PFC y, de este modo, alterando la transmisión glutamatérgica en un ámbito de áreas mesolímbicas tales como el núcleo accumbens o en el hipocampo.

#### **Agonistas del 5-HT<sub>1A</sub>**

En este sentido, actualmente (marzo 2010) existe en el mercado un par de antipsicóticos caracterizados por su acción agonista sobre el receptor 5-HT<sub>1A</sub> (el aripiprazol, un agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>; y la tandospirona, un agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub>), y se está investigando activamente en el desarrollo de nuevos fármacos basados en el mismo mecanismo de acción: el sarizotan, el bufeprunox y el SLV-313, todos éstos con una acción agonista parcial sobre el 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista sobre el D<sub>2</sub>.

Hay que observar que, al igual que ocurría con el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, los efectos terapéuticos mediados por la activación/inactivación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> parecen basarse fundamentalmente en una función reguladora de aquellos efectos mediados por la antagonización del receptor D<sub>2</sub> dopaminérgico.

- **Receptor 5-HT<sub>2C</sub>**: la información disponible en la literatura sobre la implicación y acción terapéutica en la esquizofrenia de este receptor es contradictoria. Todo parece indicar que el receptor 5-HT<sub>2C</sub> modularía también el estado funcional del SMCL de manera similar a como lo hace el receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

En este sentido, se ha demostrado mediante estudios electrofisiológicos y bioquímicos que los agonistas 5-HT<sub>2C</sub> reducen la actividad dopaminérgica del SMCL. Mientras, los antagonistas actuarían de manera opuesta, incrementándola. No obstante, al contrario de lo que ocurría con el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, ni la activación ni el bloqueo del 5-HT<sub>2C</sub> parecen tener efectos importantes en la actividad del SNE asociada con el riesgo de EPS de los antipsicóticos, aunque se haya observado que antagonistas selectivos del 5-HT<sub>2C</sub> (p. ej., SB-228357) podrían reducir los EPS del haloperidol (catalepsia en ratas), efecto que no se ha podido conseguir con la antagonización selectiva del 5-HT<sub>2A</sub> (p. ej., MDL-100907) ni del 5-HT<sub>2B</sub> (p. ej., SB-215505). A pesar de esto, no hay evidencias que sugieran un papel significativo del receptor 5-HT<sub>2C</sub> en la eficacia terapéutica de los antipsicóticos. Al contrario, se ha sugerido que la antagonización 5-HT<sub>2C</sub> podría interferir en la acción terapéutica mediada por el bloqueo del receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

- **Receptor 5-HT<sub>3</sub>**: la antagonización del receptor 5-HT<sub>3</sub> disminuiría los niveles de DA en el sistema límbico (p. ej., núcleo *accumbens*), lo que ha llevado a pensar en una posible utilidad terapéutica de compuestos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> como antipsicóticos (p. ej., ondansetrón). No obstante, los ensayos clínicos en este sentido han sido decepcionantes.
- **Receptor 5-HT<sub>6</sub>**: la distribución cerebral del receptor 5-HT<sub>6</sub>, así como la alta afinidad que algunos antipsicóticos atípicos (p. ej., clozapina, olanzapina) exhiben hacia este receptor, podría ser indicativo de su implicación en la patofisiología de la esquizofrenia. Su probable acción moduladora sobre el sistema colinérgico lo convertirían en un objetivo para tener en cuenta en relación con las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad.

### *Interacciones de la serotonina con otros sistemas de neurotransmisión*

Tal y como ya hemos indicado, la 5-HT ejerce una función básicamente moduladora sobre otros sistemas de neurotransmisión. Las complejas interacciones del sistema serotoninérgico con otros sistemas de neurotransmisión (p. ej., dopaminérgico, glutamatérgico y colinérgico) explicarían gran parte de la patofisiología de la esquizofrenia, así como la efectividad terapéutica de compuestos antipsicóticos con actividad sobre receptores serotoninérgicos.

- 1) **Serotonina/dopamina**: en general, la 5-HT ejerce una acción inhibitoria sobre los sistemas dopaminérgicos. Esta acción inhibitoria sobre la DA la ejerce básicamente inhibiendo la liberación de DA mediante la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Un estado anormal que comportase la sobreactivación de este receptor llevaría, pues, a un estado de hipofuncionalidad dopaminérgica, mientras que una menor actividad serotoninérgica se asociaría a una potenciación dopaminérgica. Esto sería particularmente evidente en el SMC y en el SNE, donde tanto la corteza frontal, por un lado, y la sustancia negra y los ganglios basales (estriado), por otro, reciben inervaciones serotoninérgicas directamente del núcleo del rafe.

- Modulación del sistema dopaminérgico en la sintomatología esquizofrénica: puesto que la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> corticales tendería a ejercer un control inhibitorio sobre la liberación de DA en la PFC (se cree que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> también estarían involucrados, aunque en menor medida, en esta acción), una sobreactividad serotoninérgica anormal en un ámbito de estos receptores –ya sea por un aumento de liberación 5-HT del rafe o por un aumento funcional de estos receptores– reduciría los niveles de DA en PFC, y llevaría a un estado de hipofuncionalidad dopaminérgica prefrontal que se ha asociado a la presencia de sintomatología negativa y cognitiva. Por otro lado, y puesto que el SMC (del cual la PFC forma parte) y SML establecen una relación funcional recíproca (ved hipótesis de la hipofrontalidad), una menor actividad dopaminérgica prefrontal causada por la activación anormal de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> resultaría en un incremento de la actividad dopaminérgica del SML en un ámbito subcortical, lo que a su vez se reflejaría en un aumento de la sintomatología positiva.

### Sustancia negra y PFC

Como ya debéis saber, tanto la sustancia negra como la PFC reciben inervación serotoninérgica de neuronas del rafe. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra tienen receptores 5-HT<sub>2A</sub> tanto somatodendríticos (sustancia negra) como presinápticos en sus terminaciones axonales (estriado). De manera similar, las neuronas dopaminérgicas en la PCF también presentan receptores 5-HT<sub>2A</sub> en las terminales axónicas. Por lo tanto, la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> por la 5-HT inhibiría la liberación de DA tanto en el SNE como en la PFC.

- Modulación de los efectos causados por el bloqueo D<sub>2</sub>: el bloqueo indiscriminado del receptor D<sub>2</sub> en SNE es responsable de los EPS usualmente observados en la medicación antipsicótica convencional (neurolepticos). Por otro lado, el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en PFC por la medicación antipsicótica puede también inducir déficits de tipo cognitivo o de tipo parecido a aquéllos de la sintomatología negativa; es lo que se ha denominado *síndrome deficitario neuroleptico*. La 5-HT, mediante la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, ejerce una acción inhibitoria sobre la DA tanto en el SNE como en la PFC. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> comportaría un aumento de DA concomitantes a la antagonización D<sub>2</sub> tanto en el SNE como en PFC, lo cual tendería a contrarrestar, por un lado, los EPS y, por otro, los síntomas de tipo negativo y cognitivo que los neurolepticos producirían también al bloquear los D<sub>2</sub> en PFC.
- Modulación de la hiperprolactinemia causada por el bloqueo D<sub>2</sub>: la producción y liberación de prolactina tiene lugar en la hipófisis, la cual está conectada al hipotálamo mediante el sistema tuberoinfundibular. En este sistema, la DA y la 5-HT –actuando respectivamente sobre los receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>– trabajan de manera opuesta: la DA inhibiendo y la 5-HT favoreciendo la liberación de prolactina. El

bloqueo de los receptores  $D_2$  por los antipsicóticos convencionales incrementa la liberación de la prolactina por la hipófisis y los niveles plasmáticos de esta hormona (hiperprolactinemia). La hiperprolactinemia sería la responsable de los efectos adversos de tipo endocrinológico que habitualmente se asocian a este tipo de medicación. Por lo tanto, el bloqueo del receptor  $5-HT_{2A}$  tendería a disminuir la liberación de prolactina y, de este modo, a contrarrestar en parte los efectos debidos al bloqueo de los receptores  $D_2$  en esta región.

### **Antagonismo sobre los receptores $5-HT_{2A}$**

Ya hemos visto cómo la hipofuncionalidad dopaminérgica frontal (PFC) con la correspondiente sobreactivación dopaminérgica en un ámbito subcortical (núcleo accumbens) explicaría respectivamente la sintomatología de tipo negativo y positivo de la enfermedad. La actividad antagonista sobre los receptores  $5-HT_{2A}$  que exhiben los antipsicóticos atípicos sería crucial para la efectividad terapéutica que muestran estos compuestos hacia los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia. La efectividad terapéutica de la antagonización  $5-HT_{2A}$  se explicaría por la normalización de este estado alterado, incrementando los niveles de DA en un ámbito prefrontal al bloquear la acción inhibitoria de estos receptores sobre la DA, y ejerciendo de esta manera su acción terapéutica sobre la sintomatología negativa y sobre la afectación cognitiva. Este aumento de la actividad dopaminérgica prefrontal llevaría a la normalización de la actividad dopaminérgica mesolímbica, lo que resultaría en un alivio de la sintomatología positiva.

### **Antipsicóticos atípicos $5-HT_{2A}/D_2$**

En este sentido, la actividad antagonista sobre los receptores  $5-HT_{2A}$  de los antipsicóticos atípicos con un perfil  $5-HT_{2A}/D_2$  explicaría la menor incidencia de EPS, así como su mayor efectividad hacia la sintomatología de tipo negativo y cognitivo que exhiben estos compuestos. La menor propensión a inducir EPS de los antipsicóticos atípicos vendría de sus propiedades antagonistas  $5-HT_{2A}$ , que bloquean la acción de la 5-HT sobre los receptores  $5-HT_{2A}$  y, por lo tanto, incrementan los niveles de DA en estriado que compensaría los efectos inhibitorios del bloqueo del receptor  $D_2$  en el SNE. De manera similar, la 5-HT de las neuronas serotoninérgicas del rafe ejercerían también una función inhibitoria sobre la liberación de DA en la PFC mediante su acción sobre los receptores  $5-HT_{2A}$  situados también en terminales axónicas de neuronas DA en esta región cortical. Sin embargo, y al contrario del SNE, en la PFC el número de receptores  $5-HT_{2A}$  es claramente superior al de receptores  $D_2$ , por lo que la acción de los antipsicóticos atípicos no se limitaría (tal y como ocurría en el SNE) a contrarrestar los efectos del bloqueo  $D_2$  de la medicación antipsicótica en la PFC y que sería responsable del síndrome deficitario neuroléptico. Por el contrario, el balance neto de la antagonización sería un incremento de los niveles de DA en la PFC, lo cual explicaría la efectividad de los antipsicóticos atípicos con propiedades antagonistas  $5-HT_{2A}$  sobre la sintomatología negativa y cognitiva de la esquizofrenia.

2) **Serotonina/glutamato:** la 5-HT ejerce una acción reguladora sobre la transmisión glutamatérgica. De hecho, en cerebros de pacientes esquizofrénicos se detecta un aumento simultáneo de receptores glutamatérgicos y serotoninérgicos, lo que

sugiere que los dos sistemas de neurotransmisión podrían estar relacionados. El sistema glutamatérgico estaría regulado por la 5-HT, fundamentalmente mediante su acción sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, que trabajarían de manera opuesta. El receptor 5-HT<sub>1A</sub> se puede encontrar en neuronas glutamatérgicas en el hipocampo, tanto en un ámbito somatodendrítico como axonal, donde ejercería una acción básicamente inhibitoria; mientras que la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> en neuronas glutamatérgicas del PFC tendería a aumentar la transmisión glutamatérgica en esta región.

- 3) **Serotonina/acetilcolina:** una desregulación del sistema colinérgico estaría estrechamente relacionada con las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia. El sistema serotoninérgico ejerce una importante influencia sobre el sistema colinérgico, fundamentalmente mediante su acción sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>6</sub>. Por lo tanto, aquellos compuestos con capacidad para modular estos receptores ejercerán presumiblemente efectos sobre los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia.

Estudios en animales han comprobado, por ejemplo, cómo el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> llevaría al incremento extracelular de acetilcolina (ACh) en PFC, lo que explicaría el efecto positivo de los antipsicóticos atípicos sobre la afectación de tipo cognitivo. Por otro lado, el receptor 5-HT<sub>6</sub> modularía también la actividad neuronal de tipo colinérgico. En este caso, la antagonización del receptor 5-HT<sub>6</sub> resultaría en un incremento de la actividad colinérgica. Esta relación podría explicar la mayor efectividad sobre la afectación cognitiva de aquellos antipsicóticos atípicos con mayor afinidad hacia el receptor 5-HT<sub>6</sub> (p. ej., clozapina, olanzapina).

### ***2.2.3. Aminoácidos excitadores. Hipótesis glutamatérgica***

Se ha sugerido que la esquizofrenia podría ser el resultado de una hipofuncionalidad glutamatérgica. Un estado hipofuncional del sistema glutamatérgico podría ser debido tanto a una desregulación de carácter primigenio (podéis ver la hipótesis de la excitotoxicidad) como de carácter secundario, resultado de la influencia de otros sistemas de neurotransmisión (p. ej., dopaminérgico o serotoninérgico).

De entre los receptores glutamatérgico, el receptor NMDA es el que ha estado en mayor medida implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, lo cual ha dado lugar a una variedad de hipótesis que contemplan una variedad de anomalías relativas ya sea al funcionamiento o a la expresión de este receptor, y se las considera como causa subyacente tanto para la predisposición como para la manifestación de la esquizofrenia.

La hipótesis de que la esquizofrenia podría ser el reflejo de una hipofuncionalidad glutamatérgica parte fundamentalmente del hecho de la capacidad psicotomimética de agentes antagonistas no competitivos del receptor NMDA, tales como la fenciclidina (PCP), la



ketamina o el MK-801 (dizocilpina). Todos éstos pueden inducir en sujetos normales, o exacerbar en el caso de esquizofrénicos, cuadros sintomatológicos similares al observado en la esquizofrenia, con la presencia tanto de síntomas positivos como de síntomas negativos, al tiempo que inducen deterioro cognitivo. Por el contrario, también en concordancia con la hipótesis hipoglutamatérgica centrada en el receptor NMDA, estudios clínicos han demostrado que la potenciación de la actividad glutamatérgica vía el receptor NMDA ejerce efectos terapéuticos en la esquizofrenia, y se observa un alivio general de la sintomatología de la enfermedad con el tratamiento con glicina, D-serina o cicloserina (un análogo a la D-serina).

### **Antagonistas no competitivos del receptor NMDA**

A estos compuestos se les denomina *antagonistas no competitivos del receptor NMDA* porque su acción antagonista la ejercen al bloquear el canal iónico acoplado a este receptor y, por lo tanto, sin interferir con los ligandos endógenos del receptor (el GLU, la glicina o la D-serina). Por el contrario, y en concordancia con el hecho de que una hipofuncionalidad del receptor NMDA podría ser una de las causas subyacentes a la esquizofrenia, estudios clínicos han indicado que la potenciación de la actividad glutamatérgica vía receptor NMDA podría ejercer efectos terapéuticos en la esquizofrenia. En efecto, se ha comprobado cómo el tratamiento con glicina, D-serina o con un análogo de este último, la cicloserina, aliviaría de manera general la sintomatología esquizofrénica. Tal y como hemos visto, la acción alostérica sobre el sitio de la glicina del receptor NMDA es necesaria para que éste sea funcional ante la acción del GLU.

**Alteraciones del sistema glutamatérgico en la esquizofrenia:** por un lado, el hecho de que en el LCR de pacientes esquizofrénicos se detecte menores concentraciones de GLU viene a apoyar también una disminución del tono glutamatérgico subyacente a la enfermedad. Por otro lado, cerebros de pacientes esquizofrénicos muestran menores niveles de ARNm para los receptores NMDA (NMDAR<sub>1</sub>), AMPA (Glu<sub>R1</sub> y Glu<sub>R2</sub>) y kainato (KA<sub>1</sub>) en estructuras como la corteza frontal, el hipocampo y el lóbulo temporal medial, todas éstas involucradas en los distintos aspectos de la sintomatología esquizofrénica. Estos datos, junto con la relación existente entre receptores glutamatérgicos y procesos cognitivos tales como el aprendizaje y la memoria, podrían explicar los déficits cognitivos que usualmente se asocian a la enfermedad.

**Interacción glutamato-dopamina:** en situaciones normales, la estimulación del receptor NMDA libera DA en la PFC, ya sea por la activación de aquellas neuronas glutamatérgicas de la PFC o de otras regiones que proyectan a áreas corticales (p. ej., hipocampo). Por lo tanto, una hipofuncionalidad en un ámbito de este receptor comportaría un estado de hipofrontalidad dopaminérgica.

La PCP, por ejemplo, cuando inhibe el receptor NMDA, inhibiría también la liberación de DA en corteza frontal. Puesto que una hipofrontalidad dopaminérgica se relaciona con la presencia de sintomatología negativa, los modelos animales basados en la antagonización

de conductas inducidas por PCP, ketamina o dizocilpina (todos ellos antagonistas no competitivos del receptor NMDA) serían particularmente útiles para evaluar la efectividad de los antipsicóticos sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia (podéis ver “Modelos animales para la evaluación de fármacos antipsicóticos”).

**Hipótesis de la excitotoxicidad glutamatérgica:** una sobreactivación glutamatérgica deriva frecuentemente en un efecto neurotóxico. Esta hipótesis sostiene que una alteración que provoca la sobreactivación glutamatérgica sostenida produciría la muerte neuronal. Esta neurodegeneración, localizada fundamentalmente en regiones hipocampales y corticales, llevaría a un estado final de hipofuncionalidad glutamatérgica.

#### **2.2.4. Acetilcolina**

El desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico sería crítico en los trastornos psicóticos. Un deterioro del sistema colinérgico podría intervenir en la patofisiología de la esquizofrenia.

Una hipofunción colinérgica en un ámbito mesolímbico resultaría en una sobreactivación dopaminérgica, responsable en último término de la sintomatología psicótica positiva, mientras que un deterioro colinérgico en un ámbito frontal estaría implicado en la sintomatología negativa y, fundamentalmente, cognitiva de la enfermedad. Este último sería el fenómeno más consistentemente observado en la esquizofrenia.

##### **Hipofunción colinérgica en la PFC**

Hay algunos datos que indican cambios en la actividad de las dos enzimas involucradas en la síntesis (la colinaacetiltransferasa, ChAT) y degradación de la ACh (la acetilcolinesterasa, AChE), en *accumbens* y en otras regiones cerebrales involucradas en la esquizofrenia. No obstante, los estudios más recientes y consistentes indican que serían las disfunciones del sistema colinérgico en la PFC las que predominantemente podrían relacionarse con la esquizofrenia. En este sentido, se detectan menores niveles de ChAT y de AChE en corteza cerebral de esquizofrénicos. Puesto que la ACh en corteza cerebral estaría involucrada en la detección, selección y procesamiento sensorial, una hipofuncionalidad colinérgica en un ámbito de PFC explicaría las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad. Por otro lado, se ha comprobado cómo la administración de antipsicóticos atípicos –efectivos en tratamiento de la afectación cognitiva de la esquizofrenia– aumentaría los niveles de ACh en PFC.

##### **Receptores nicotínicos y esquizofrenia**

Otro dato que conviene ser considerado proviene de comprobar cómo una gran mayoría de los afectados por esquizofrenia son fumadores (alrededor del 75%). Además, se ha observado que cuando estos pacientes intentan dejar de fumar hay un empeoramiento de la sintomatología esquizofrénica. Todo esto ha llevado a pensar en la implicación de hipofuncionalidad de los receptores nicotínicos en la patofisiología de la esquizofrenia. Parece

que regiones como el giro dentado de la formación hipocampal mostrarían niveles reducidos de receptores  $\alpha 4$ - y  $\alpha 7$ -nicotínicos. Sin embargo, existe cierta controversia al considerar estos cambios como propios de la enfermedad o como una desregulación fruto de agentes externos (p. ej., nicotina del tabaco, antipsicóticos con acción anticolinérgica).

### **Acción de la nicotina**

Se ha sugerido que la nicotina puede ser de ayuda para controlar la enfermedad. La administración de nicotina, ya sea fumada o transdermal, revertiría algunos déficits de tipo sensorial (filtraje sensorial) presentes en algunos pacientes esquizofrénicos, posiblemente mediante la activación de los receptores  $\alpha 7$ -nicotínicos en un ámbito hipocampal. Además, la nicotina se ha mostrado eficaz para revertir los déficits de tipo cognitivo, incluyendo aquellos relacionados con la memoria y la atención, provocados por el tratamiento de antipsicóticos convencionales. De hecho, los pacientes esquizofrénicos muestran una característica reducción de la respuesta de los potenciales evocados auditivos P50. Un déficit de la respuesta P50 se ha asociado con una hipofunción de los receptores nicotínicos de la ACh, y más concretamente del receptor  $\alpha 7$ . Por otro lado, los antipsicóticos atípicos muestran también eficacia para revertir los déficits cognitivos de la esquizofrenia. Sin embargo, este tipo de antipsicóticos suele mostrar poca afinidad por los receptores nicotínicos. Por el contrario, exhiben una alta afinidad por los receptores muscarínicos, por lo que también se ha sugerido que la alteración colinérgica podría ser producto no tanto de la alteración de los receptores nicotínicos, sino de los receptores muscarínicos. No obstante, y como veremos a continuación, el bloqueo de los receptores muscarínicos se ha relacionado más con la poca propensión a causar EPS de estos compuestos que con sus propiedades antipsicóticas.

### *Receptores muscarínicos y esquizofrenia*

La baja propensión de algunos antipsicóticos, tanto convencionales como atípicos, a causar EPS se ha relacionado con su capacidad de bloquear los receptores muscarínicos. De hecho, los antipsicóticos convencionales con mayor actividad sobre receptores muscarínicos (p. ej., tioridazina) suelen exhibir un perfil de EPS más favorable que aquellos con poca actividad sobre estos receptores (p. ej., haloperidol). Asimismo, la actividad anticolinérgica que en general muestran los antipsicóticos atípicos explicaría en parte su baja incidencia de EPS.

### **Antagonistas muscarínicos**

Los antagonistas muscarínicos han sido usados con frecuencia para reducir la severidad de los EPS causados por los neurolépticos, debido a que funcionalmente antagonizan los efectos derivados del bloqueo de los receptores  $D_2$  dopaminérgicos en un ámbito de SMCL. Esto se explica porque la ACh y la DA establecen una relación de reciprocidad en un ámbito negroestriado. Por una parte, el ACh ejercería un efecto inhibitorio sobre la DA (disminuyendo los niveles de DA en estriado). Por otra parte, la DA inhibe también la liberación de ACh en el estriado mediante su acción sobre los receptores  $D_2$  situados en neuronas colinérgicas del estriado. Cuando el receptor  $D_2$  es bloqueado por los antipsicóticos, se produ-

ciría un aumento de la liberación de ACh, lo que se relaciona con un incremento de EPS. De este modo, el bloqueo de los receptores colinérgicos en un ámbito de estriado disminuiría los EPS. Esto llevó a una estrategia terapéutica consistente en la prescripción de fármacos anticolinérgicos simultáneamente a la administración de antipsicóticos. Sin embargo, aunque esta estrategia resulta eficaz para los EPS agudos, no reduce el riesgo de EPS a largo plazo tales como la discinesia tardía (por el contrario, incluso puede agravarlos), a lo que hay que añadir los problemas asociados a los efectos adversos de tipo colinérgico.

En efecto, muchos de los antipsicóticos atípicos tales como la clozapina o la olanzapina muestran alta afinidad hacia receptores muscarínicos ( $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_4$ , fundamentalmente), y actúan como agonistas parciales (en una situación de exceso de neurotransmisor o de hiperfuncionalidad del receptor, se comportan como antagonistas).

Por otro lado, la actividad de estos compuestos sobre los receptores muscarínicos se ha relacionado también, al menos parcialmente, con su actividad terapéutica. En este sentido, se ha observado cómo agonistas parciales muscarínicos no selectivos (p. ej., pilocarpina, RS-86) pueden llegar a exhibir efectos antipsicóticos en modelos animales.

### 2.2.5. Noradrenalina

Niveles alterados de noradrenalina podrían también estar involucrados en la patofisiología de los trastornos psicóticos. Entre las evidencias a favor de la implicación del sistema noradrenérgico en la patofisiología de la esquizofrenia, cabe destacar:

- Mayores niveles de NA y de 3-hidroxi-4-metoxi-fenilglicol (HMPG), su principal metabolito, en áreas cerebrales de pacientes esquizofrénicos.
- Niveles de NA plasmáticos y en LCR elevados. La elevación de los niveles de NA en LCR sería episódica y coincidente con crisis psicóticas.
- Los niveles de NA y de HMPG disminuyen con el tratamiento con neurolepticos simultáneamente a una mejora clínica.
- El tratamiento con antagonistas noradrenérgicos, ya sea disminuyendo su liberación (p. ej., por clonidina, un agonista selectivo  $\alpha_2$ -adrenérgico) o por la antagonización de sus efectos (p. ej., por propranolol, un antagonista  $\beta$ -adrenérgico), podría incrementar la eficacia de los antipsicóticos en algunos casos de esquizofrenia.

No obstante, parece que la función de la NA en la esquizofrenia sería básicamente reguladora y probablemente restringida a la ansiedad y a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal que resulta de las crisis psicóticas de la enfermedad. No obstante, se ha sugerido que los cambios en los niveles de NA podrían ser predictores tanto del grado de deterioro de la enfermedad como del índice de recaída en la esquizofrenia.

### 2.2.6. GABA

A pesar de la alta variabilidad, la poca consistencia y lo contradictorio de los resultados, cada vez hay más evidencias que indican la implicación de una disfunción del sistema gabaérgico en la patofisiología de la esquizofrenia.

De entre las evidencias que involucran al sistema gabaérgico en la esquizofrenia, podríamos destacar también lo siguiente:

- Concentraciones más bajas de GABA en LCR, aunque estos niveles tienden a incrementarse cuanto mayor es la cronicidad de la enfermedad y la incidencia de sintomatología negativa.
- Las benzodiazepinas potenciarían la eficacia terapéutica de la medicación antipsicótica, y mejorarían tanto la sintomatología positiva como la negativa de la esquizofrenia, lo cual es también indicativo de la implicación del sistema gabaérgico en la enfermedad.
- Alteraciones en número de receptores GABA<sub>A</sub> en regiones como el giro dentado y estructuras límbicas corticales.
- Disminuciones del transportador del GABA GAT-1 en PFC.
- Disminución de la actividad de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD, la enzima que sintetiza al GABA) en neuronas gabaérgicas de la PFC.

Por otro lado, cabe destacar también cómo las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales estarían directamente inhibidas por neuronas gabaérgicas, por lo que cualquier hipofunción en un ámbito gabaérgico se vería reflejada en un incremento de la actividad dopaminérgica subcortical típica de la esquizofrenia. En este sentido, sería de particular relevancia el hecho de que el GABA modularía los efectos que ejerce la sobreactivación dopaminérgica en el núcleo *accumbens* sobre la actividad prefrontal.

#### Ganglios basales

Recordad cómo los ganglios basales (estriados) pueden modular áreas corticales involucradas en el procesamiento visual y auditivo, y cómo la desregulación del sistema configurado por la PFC dorsolateral / ganglios basales / circuito talamocortical estaría involucrada en la sintomatología positiva de la esquizofrenia. Por lo tanto, alteraciones en el funcionamiento de los ganglios basales podrían provocar alteraciones en la percepción visual y auditiva.

No obstante, los datos que implican de manera más directa al sistema gabaérgico en la etiología de la esquizofrenia serían aquéllos referentes a las alteraciones de las interneuronas gabaérgicas observadas en los cerebros de pacientes esquizofrénicos. En este sentido, se detecta un menor número de estas neuronas, sobre todo en la corteza frontal y prefrontal de esquizofrénicos. Estos resultados pueden indicar alteraciones en el proceso de diferenciación y migración de estas neuronas hacia sus localizaciones corticales apropiadas.

das, lo que se reflejaría en alteraciones citoarquitectónicas y estructurales en un ámbito anatómico y, por lo tanto, en una desregulación neuroquímica con afectación global sobre otros neurotransmisores activos en esta región cerebral (p. ej., DA, 5-HT).

Recordemos lo que ya vimos anteriormente con relación a cómo una de las posibles causas para explicar las alteraciones neuroanatómicas observables en la esquizofrenia sería la alteración de los niveles de reelina, una de las proteínas clave en el proceso de diferenciación, migración y maduración neuronal durante el desarrollo del SNC. Los cerebros de pacientes con esquizofrenia muestran menores niveles de esta proteína. Precisamente, las interneuronas gabaérgicas de la corteza cerebral son ricas en reelina. Por lo tanto, deficiencias en esta proteína afectarían de manera especial a las interneuronas gabaérgicas. De hecho, los datos que indican una menor presencia de este tipo de neuronas en PFC de pacientes esquizofrénicos apoyan esta hipótesis. Por otro lado, las alteraciones observadas en el sistema gabaérgico podrían ser simplemente el reflejo de alteraciones más fundamentales en otros sistemas de neurotransmisión, por ejemplo, a causa de las conexiones dopaminérgicas con neuronas gabaérgicas de tipo excitatorio en la PFC. Si hubiese una hipofuncionalidad dopaminérgica prefrontal (podéis ver hipótesis de la hipofrontalidad), sería de esperar una disminución de la actividad gabaérgica frontal (recordad las alteraciones referentes a la GAD). Por otro lado, la 5-HT también regularía la actividad de las interneuronas gabaérgicas, por lo que cualquier alteración del sistema serotoninérgico conduciría también a alteraciones en un ámbito de interneuronas gabaérgicas.

### 2.2.7. *Neuropéptidos*

Los neuropéptidos suelen presentarse en una misma neurona junto a otros neurotransmisores, por lo que suelen considerarse cotransmisores. Por lo tanto, no es sorprendente que muchos de estos neuropéptidos hayan sido involucrados en la patofisiología de la esquizofrenia. No obstante, no está claro que las alteraciones en relación con algunos de los neuropéptidos observadas en la esquizofrenia sean una de las causas primarias de la enfermedad o, lo que sería más probable, el resultado de una alteración subyacente de otro sistema de neurotransmisión o de una afectación más general. Entre la gran variedad de neuropéptidos caracterizados, aquellos que han recibido una mayor atención en relación con su implicación en la esquizofrenia han sido la neurotensina (NT), la colecistoquinina (CCK), el neuropéptido Y (NPY) y la somatostatina (STT).

- **Neurotensina(NT):** de entre los neuropéptidos involucrados en la patofisiología de la esquizofrenia, quizá sean las observaciones referentes a la NT las que ofrecen mayor consistencia. La NT es un tridecapéptido (trece aminoácidos) localizado en muchas de las estructuras cerebrales involucradas en la esquizofrenia, incluyendo el lóbulo temporal medial, PFC, núcleo *accumbens*, amígdala y ganglios basales. Por otro lado, es importante destacar que la NT y la DA pueden colocalizarse en neuronas del SML (p. ej., del VTA).

Se cree que una disminución de los niveles de NT podría contribuir en parte a la sintomatología esquizofrénica, principalmente en relación con los síntomas negativos de la enfermedad. No obstante, la investigación sobre el papel que realmente desempeña la NT en la patofisiología de la esquizofrenia está entorpecida por la falta de herramientas farmacológicas para los receptores de este neuropéptido (compuestos agonistas o antagonista selectivos y específicos), que permitirían elucidar de manera más precisa la implicación de la NT en la esquizofrenia. No obstante, entre los datos que muestran mayor consistencia que relacionan la NT y la esquizofrenia cabría destacar los siguientes:

- Se detectan menores niveles de NT en LCR de pacientes esquizofrénicos, fundamentalmente en aquéllos con predominancia de sintomatología negativa.
- Se ha detectado una menor densidad de receptores para la NT en cerebros de pacientes esquizofrénicos (corteza entorrinal).
- La administración (intracerebroventricular) de NT produce efectos en un ámbito conductual, fisiológico y bioquímico similares a los observados por la administración sistémica de antipsicóticos.
- La administración de antipsicóticos induce, a su vez, aumentos regionales en la concentración del neuropéptido (p. ej., núcleo *accumbens* y caudado), así como cambios en la expresión del ARNm de sus receptores.
- Algunos análogos de la NT pueden exhibir actividad antipsicótica en modelos animales.

### Compuestos análogos de la neurotensina

Se ha mostrado que algunos análogos metabólicamente estables de la neurotensina (p. ej., PD-1491163) pueden exhibir efectividad en algunos modelos animales de psicosis (antagonizando la hiperactividad y la PPI inducida por amfetamina, PCP o dizocilpina; podéis ver “Modelos animales para la evaluación de fármacos antipsicóticos”), con una mínima propensión a inducir catalepsia en ratas (medida de propensión de EPS). No obstante, este tipo de compuestos comporta una gran afectación autonómica adversa (hipomovilidad gástrica, hiposecreción gástrica, hipotensión e hipotermia). Por otro lado, estos compuestos desarrollan rápidamente tolerancia a sus efectos, lo cual, aunque sería beneficioso para la afectación adversa, sería negativo para sus probables efectos antipsicóticos.

- **Colecistoquinina(CCK):** alteraciones en los niveles de CCK o en la funcionalidad de los receptores de este neuropéptido podrían también intervenir en la patofisiología de la esquizofrenia. Entre las evidencias en las que se basa esta suposición, cabría destacar las siguientes:
  - La CCK puede colocalizarse con la DA en prácticamente todas las neuronas dopaminérgicas del encéfalo medio (SML), así como en neuronas de otras regiones cerebrales involucradas también en la patofisiología de la esquizofrenia, incluyendo PFC y entorrinal, hipocampo y amígdala.

- Algunos estudios han observado cambios en los niveles de ARNm para los receptores CCK en algunas regiones involucradas en la enfermedad (sustancia negra y corteza entorrinal) de cerebros de pacientes esquizofrénicos.
- La administración de antagonistas del receptor CCK-B produce en neuronas del sistema límbico efectos electrofisiológicos similares a los ejercidos por fármacos antipsicóticos. No obstante, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha (mayo 2003), ya sea con análogos de la CCK o con agentes con actividad antagonista sobre los receptores CCK (p. ej., proglumida), han sido decepcionantes.
- **Neuropéptido Y (NPY) y somatostatina (STT):** se ha observado una reducción de los niveles de NPY en LCR de pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, también se han detectado menores niveles corticales tanto de NPY como SST en aquellos pacientes de edad más avanzada y con mayor afectación cognitiva, resultados éstos similares a aquéllos observados también en la enfermedad de Alzheimer y en otras demencias.

### **3. Tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos**

#### **3.1. Antipsicóticos**

##### **3.1.1. Introducción**

El abordaje terapéutico de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos relacionados ha sido tradicionalmente uno de los más complejos en el campo de las psicopatologías. Esto se ha debido, en primer lugar, a la gran complejidad y severidad que presentan los desórdenes psicóticos en general; y en segundo lugar, al desconocimiento preciso tanto de la etiología como de las alteraciones y mecanismos neuroquímicos involucrados en la patofisiología de este tipo de trastornos, y en particular de la esquizofrenia. Todo esto hace que el abordaje terapéutico de la esquizofrenia deba realizarse teniendo en cuenta la gran variedad de factores implicados tanto en el origen como en el desarrollo de esta enfermedad, ya sean de carácter biológico, psicosocial y/o ambiental. El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y, en general, de aquellos trastornos psicóticos relacionados tiene como objetivo fundamental la corrección de aquellas alteraciones neuroquímicas que provocarían la manifestación sintomatológica característica de este tipo de trastornos. Aunque previamente ya se había utilizado una variedad de compuestos y preparados medicinales para el tratamiento de las psicosis, no es hasta principios de los años cincuenta del siglo XX cuando se inicia el planteamiento farmacológico moderno para el tratamiento de este tipo de trastornos. En este sentido, la introducción de la clorpromazina, un derivado de la fenotiazina, constituyó un hito en el abordaje terapéutico de las



psicosis que propició el desarrollo de otros compuestos análogos o con un perfil farmacológico similar.

Sin embargo, estos primeros fármacos antipsicóticos, a los que se denominó genéricamente *neurolépticos*, muestran serias limitaciones clínicas por lo restringido de su acción terapéutica y por la gravedad de sus efectos adversos. Hasta principios de la década de los noventa del siglo XX, con la introducción de la clozapina y el desarrollo de compuestos con un perfil farmacológico similar, no se empieza a comercializar los primeros antipsicóticos con una mejor y más amplia respuesta terapéutica y con una menor propensión a causar efectos adversos. A pesar de mostrar mayores ventajas clínicas frente a los neurolépticos, los nuevos antipsicóticos (o antipsicóticos atípicos) están lejos de constituir lo que sería el antipsicótico "ideal". En este sentido, se están realizando importantes avances para identificar los verdaderos factores subyacentes a la esquizofrenia en los ámbitos de la genética y de la neuroquímica, que están permitiendo delimitar con precisión aquellos elementos verdaderamente relevantes en relación con los distintos aspectos de la enfermedad.

**Tratamientos no farmacológicos. Psicoterapia coadyuvante al tratamiento farmacológico:** en la esquizofrenia, la intervención terapéutica psicosocial es un complemento fundamental al tratamiento farmacológico con antipsicóticos. En la fase activa de la enfermedad, la medicación posibilita que el paciente sea más receptivo a la intervención psicosocial, mientras que en los periodos de remisión, cuando la medicación de mantenimiento es recomendable, el tratamiento psicosocial continúa ayudando al paciente a mejorar su calidad de vida.

Las diferentes aproximaciones terapéuticas de intervención psicosocial, ya sean en un ámbito individual, de grupo o familiar, ayudarían al paciente a enfrentarse con la enfermedad y mejorar su calidad de vida e integración social.

De entre los distintos tipos de intervención psicosocial destacaríamos, por su efectividad contrastada, las de tipo familiar. Este tipo de intervención ha demostrado de manera consistente su eficacia en prevenir o retrasar la recaída, al tiempo que mejora el bienestar general tanto del paciente como familiar. La intervención familiar consiste básicamente en ofrecer a los familiares del afectado la información y herramientas necesarias para saber enfrentarse, controlar y ayudar al paciente en una situación de crisis. Para esto, es necesario que los familiares adquieran, mediante un entrenamiento específico, los conocimientos y habilidades comunicativas necesarios para enfrentarse con éxito a los retos que supone una enfermedad crónica con crisis agudas recurrentes.

Otro tipo de intervención psicosocial que ha mostrado cierta consistencia terapéutica para la esquizofrenia es la automonitorización. Un objetivo importante en el tratamiento de la esquizofrenia es concienciar al paciente esquizofrénico de la gravedad de su enfermedad y del riesgo de recaídas, y de que adquiera las habilidades necesarias para hacer frente por sí mismo a una situación de crisis. Una forma de lograrlo consiste en involucrarlo activamente en su propio tratamiento, mediante el entrenamiento para que adquiera las habilidades necesarias para que pueda conocer, identificar, enfrentarse y controlar los diferentes sín-

tomas que le afectan y la enfermedad en sí misma. En particular, sería importante que el paciente fuera capaz de reconocer aquellas señales que presagien el advenimiento de una crisis psicótica, para reaccionar correctamente ante la inminencia de la recaída (p. ej., tomar una medicación determinada, avisar a familiares, acudir a un centro hospitalario). Sin embargo, este tipo de entrenamiento de “autoayuda” en un paciente de esquizofrenia no siempre es fácil, ya sea por la dificultad en la adquisición de estas habilidades que supone para el paciente la propia enfermedad, así como por la falta de consenso que incluso entre los expertos habría para establecer y reconocer de manera precisa los síntomas predictores de una recaída.

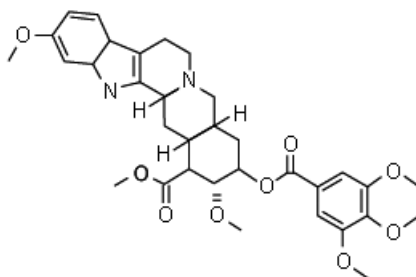
### 3.1.2. Historia

#### *Primeros antipsicóticos: neorolépticos*

El tratamiento de la esquizofrenia fue prácticamente una quimera hasta la introducción, a mediados del siglo XX, de los primeros fármacos antipsicóticos: los neorolépticos. En este sentido, un hito en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos relacionados fue la introducción terapéutica, en el año 1952, de la clorpromazina, una fenotiazina alifática.

#### **Reserpina**

La reserpina es un alcaloide natural contenido en la *Rauwolfia serpentina*. El mecanismo de acción de la reserpina consiste básicamente en inhibir la incorporación y el posterior almacenamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos (DA, NA y 5-HT) en las vesículas presinápticas mediante el bloqueo de las proteínas transportadoras vesiculares monoaminérgicas (VMAT). Esto se traduce en una reducción de la disponibilidad de estos neurotransmisores, al estar expuestos a la acción de las MAO.

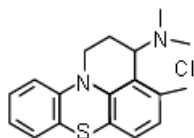


Estructura química de la reserpina.

Antes de la introducción de la clorpromazina ya se conocían otros fármacos con cierta actividad terapéutica sobre los trastornos de tipo psicótico. Los primeros preparados medicinales de los que se tiene constancia para el tratamiento de la psicosis fueron extractos

o infusiones de la *Rauwolfia serpentina*, una planta originaria de las regiones tropicales de Asia y, en particular, de la India. Aunque preparados de la planta ya fueron utilizados en la India para tratar alteraciones de tipo psicótico alrededor del año 1000 a. C., hasta el año 1951 el principio activo, la reserpina, no fue aislado e identificado de manera precisa. Este compuesto exhibía propiedades antihipertensivas, sedantes e hipnóticas, lo que hizo que se la clasificara como tranquilizante por sus efectos sobre el SNC. Los efectos antipsicóticos de la reserpina no fueron verificados de manera sistemática hasta el año 1954, en el que se describió su efectividad en un estudio clínico y, además, se constató su actividad sedante e hipnótica con ausencia de efectos anticonvulsivantes y analgésicos. A pesar de todo, a causa del riesgo que mostraba de producir cuadros depresivos importantes, su relativa baja biodisponibilidad por vía oral, el riesgo de causar efectos neurológicos adversos de tipo extrapiramidal (EPS) a dosis elevadas y la introducción de otros fármacos más eficaces y con mejor biodisponibilidad oral (p. ej., clorpromazina), el uso de la reserpina fue dejado de lado a favor de los nuevos compuestos de síntesis que exhibían un perfil terapéutico y farmacológico superior.

Tal y como indicábamos, el descubrimiento de la actividad antipsicótica de los derivados fenotiazínicos constituyó un hito en el tratamiento de las psicosis y, en general, en el desarrollo de la psicofarmacología. La clorpromazina fue la primera fenotiazina comercializada para el tratamiento de los trastornos psicóticos. La clorpromazina fue comercializada por primera vez en Francia en el año 1952 por los laboratorios Rhône-Poulac, con el nombre de Largactil® (más conocida por Torazina®), para un amplio abanico de indicaciones terapéuticas (p. ej., antieméticas, antiédemáticas, antipiréticas, anticonvulsivas, inhibitoras del sistema vegetativo, etc.).



Estructura química de la clorpromazina.

### Fenotiazinas

Las fenotiazinas (derivados de la fenotiazina) se desarrollaron como consecuencia de la búsqueda de agentes antihistamínicos con propiedades *antishock* para aplicaciones quirúrgicas. Pronto se identificaron las propiedades relajantes, tranquilizantes y sedantes de este tipo de compuestos, aunque hasta el descubrimiento de la clorpromazina (1952) no se demostró su utilidad como fármacos antipsicóticos.

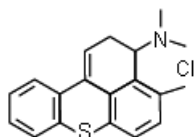
No obstante, la eficacia de la clorpromazina como antipsicótico fue demostrada posteriormente en estudios clínicos sistematizados en el mismo año 1952 y los años siguientes, y hasta 1955 la clorpromazina no se utilizó de manera extendida para el tratamiento

antipsicótico y de trastornos asociados, año en el cual fue acuñado el término *neuroléptico* (del griego *neuro*, 'nervio', y *lepto*, 'atar') para designar a la clorpromazina y a otros fármacos con una acción similar (p. ej., reserpina), por su efectividad específica sobre la agitación asociada a los trastornos psicóticos, y para diferenciarlos de otros tranquilizantes con una acción sedante no específica, como los barbitúricos.

### Neuroléptico

El término *neuroléptico* se acuñó en 1955 para diferenciar la clorpromazina, la reserpina y otros compuestos que exhibían acciones sedantes específicas en estados psicóticos, de aquellos compuestos con una acción sedante menos específica, depresora del SNC e hipnótica (p. ej., barbitúricos). Los efectos característicos de los neurolépticos fueron en su momento identificados según este criterio: a) reducción progresiva de la sintomatología en cuadros psicóticos agudos y crónicos; b) efectos sedantes no hipnóticos eficaces para el tratamiento de estados de agitación y excitación asociados a trastornos psicóticos; c) inducción de un estado de indiferencia psicomotriz; d) efectos subcorticales dominantes; y e) dar lugar a alteraciones vegetativas y neurológicas de tipo extrapiramidal (EPS). Hoy, el término *neuroléptico* define a aquellos agentes con efectos antipsicóticos que se caracterizan por actuar predominantemente como antagonistas del receptor D2 dopaminérgico y que muestran un alto riesgo de inducir efectos adversos de tipo extrapiramidal (EPS). De hecho, actualmente a los compuestos con actividad terapéutica para la sintomatología psicótica se les denomina genéricamente antipsicóticos, mientras que el término *neuroléptico* se utiliza para denominar a aquellos antipsicóticos que producen EPS. Términos como *antipsicótico clásico*, *convencional* o *tradicional* son todos sinónimos de *neuroléptico*. En la actualidad, se les denomina también *antipsicóticos típicos*, en contraposición a los antipsicóticos de nueva generación o antipsicóticos atípicos, denominados así por exhibir un perfil terapéutico "atípico", es decir, efectividad tanto sobre los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, y que muestran a su vez una menor propensión a causar EPS.

El éxito de la clorpromazina en el tratamiento de las psicosis propició la síntesis y el desarrollo de otros compuestos análogos con una mayor eficacia (p. ej., promazina, trifluorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tioridazina, etc.) y de otros compuestos de perfil farmacológico similar, entre los que cabe destacar los tioxantenos (p. ej., el cloprotixeno en 1958) y las butirofenonas (p. ej., el haloperidol en 1958); todos éstos con un mecanismo de acción común: el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos.



Estructura química del cloprotixeno.

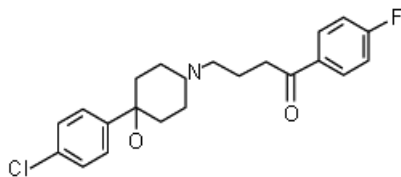
## Tioxantenos

Los compuestos tioxantínicos (tioxantenos) proceden de la sustitución del nitrógeno del anillo fenotiazínico por un carbono reemplazado isostéricamente. De este modo, dada la similitud entre las dos familias de compuestos tricíclicos (fenotiazinas y tioxantenos), la actividad antipsicótica de las dos es muy parecida. El primer fármaco tioxanteno fue el clorprotixeno (1958), y posteriormente se desarrollaron varios análogos (p. ej., tiotixeno, flupentixol, zuclopentixol). Este tipo de fármacos continuaban mostrando efectos de tipo sedante, EPS y vegetativos (adrenolíticos), aunque en general son mejor tolerados que las fenotiazinas, ya que muestran una incidencia menor de EPS.

## Butirofenonas

El desarrollo de las butirofenonas como agentes antipsicóticos proviene de los intentos para desarrollar fármacos para el SNC con actividad analgésica derivados de compuestos alcaloides de tipo opioide tales como la meperidina o la metadona. Los primeros resultados derivaron en la síntesis de agentes que mostraban, además de la acción analgésica, efectos similares a los exhibidos por la clorpromazina, por lo cual se trabajó con el objetivo de encontrar compuestos con una acción neuroléptica selectiva pero sin los efectos de tipo opioide. Este esfuerzo derivó en la síntesis en 1958 del haloperidol. En los estudios preclínicos el haloperidol exhibía una actividad antipsicótica cincuenta veces superior a la mostrada por la clorpromazina, con un inicio de acción más reducido, con efectos más prolongados y con una relativamente menor incidencia de efectos adversos. Su efectividad como antipsicótico, así como su perfil de efectos adversos, fueron comprobados a continuación en estudios clínicos. En la década de los sesenta del siglo XX fueron desarrollados e introducidos en la práctica clínica nueve compuestos más análogos del haloperidol. Algunos de éstos aportaron aspectos diferenciales respecto al haloperidol. Por ejemplo, el trifluoperidol se mostró particularmente eficaz para esquizofrénicos con sintomatología autista, mientras que la moperona lo fue para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia debido a su baja incidencia de efectos adversos; por otro lado, el bromperidol, pese a mostrar una potencia y efectos farmacológicos similares al haloperidol, exhibe un efecto antipsicótico más prolongado.

De hecho, y dejando de lado la evidente utilidad clínica de los neurolépticos, la verdadera contribución de estos compuestos fue el descubrimiento de los posibles mecanismos neuroquímicos por los que estos fármacos ejercían sus efectos terapéuticos (antagonización de los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos), y el establecimiento de las primeras teorías que consideraban la enfermedad como resultado de una alteración bioquímica cerebral. En este sentido, simultáneamente al desarrollo de estos compuestos, y tras la constatación de que el principal mecanismo de acción de los neurolépticos era el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos, fue establecido que una actividad anormal catecolaminérgica, y más concretamente una sobreactivación dopaminérgica, podía constituir la causa subyacente de los trastornos psicóticos. La constatación de una relación más o menos directa entre una psicopatología y la alteración neuroquímica subyacente a ésta constituyó un hito en el establecimiento y posterior desarrollo de la psicofarmacología.



Estructura química del haloperidol.

A pesar de que los neurolépticos muestran una elevada eficacia terapéutica para tratar la sintomatología psicótica aguda o sintomatología positiva de la esquizofrenia, éstos muestran también serias limitaciones. Por un lado, su eficacia no es extensiva a todos los pacientes con esquizofrenia, algunos de los cuales exhiben una esquizofrenia resistente al tratamiento con neurolépticos. Asimismo, estos compuestos carecen generalmente de actividad terapéutica hacia los síntomas de tipo negativo, los déficits cognitivos y las alteraciones afectivas presentes también en la esquizofrenia; y por otro lado, estos compuestos suelen mostrar también serias limitaciones clínicas debido a sus efectos adversos (p. ej., EPS, hiperprolactinemia, NMS). Todas estas limitaciones significan un serio inconveniente para un uso seguro, extendido y eficaz de los neurolépticos, a la vez que propician un elevado índice de incumplimiento terapéutico y, como consecuencia, de recaídas.

### *Los nuevos antipsicóticos: antipsicóticos atípicos*

Las limitaciones que muestran los neurolépticos impulsaron la búsqueda de nuevos compuestos antipsicóticos que tuviesen un perfil farmacológico más favorable, con una acción terapéutica más general y con ausencia de efectos adversos. Una gran cantidad de recursos de investigación han sido dedicados con el único objetivo de encontrar el “antipsicótico ideal”. En este sentido, la introducción en los años sesenta del siglo XX de la clozapina –una dibenzodiazepina– constituyó un punto de inflexión en el tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos y, en particular, de la esquizofrenia. Se observó cómo la clozapina exhibía efectos antipsicóticos más extensos que los de los neurolépticos, que aliviaban tanto los síntomas positivos como negativos y, además, no producían efectos adversos de tipo EPS. No obstante, y a pesar de su mejor perfil terapéutico en comparación con los neurolépticos, la clozapina todavía presenta serias limitaciones clínicas y terapéuticas que propiciaron la búsqueda de nuevos antipsicóticos con un perfil farmacológico atípico pero sin los graves efectos adversos de la clozapina.

Este esfuerzo cristalizó en la síntesis y el desarrollo de una nueva generación de compuestos que parecen cumplir, al menos en parte, los requisitos del antipsicótico “ideal”. De este modo, a partir de los años noventa del siglo XX se empezaron a comercializar compuestos que exhibían un perfil farmacológico más amplio que el de los antipsicóticos convencionales y caracterizados por su efectividad tanto para la sintomatología positiva

(reducción de las crisis y de la severidad de las alucinaciones, delirios, y trastornos del pensamiento) como negativa (alivio del embotamiento afectivo, aislamiento social y emocional, pobreza del lenguaje), y por mostrar una menor incidencia de EPS; asimismo, estos compuestos muestran efectividad para los síntomas de tipo afectivo (ansiedad, depresión y angustia) asociados a la enfermedad, al tiempo que serían eficaces en pacientes con esquizofrenia resistente, todo lo cual hace que estos nuevos compuestos proporcionen en general una mejor calidad de vida.

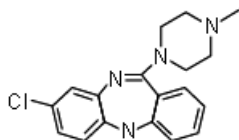
### Comercialización de antipsicóticos

De hecho, el primer antipsicótico con perfil atípico que se comercializó fue la clozapina, a principios de los años setenta del siglo XX (1972, Suiza). No obstante, y poco después de su comercialización, el fármaco fue retirado del mercado tras detectarse que producía graves efectos adversos de tipo hematológico (agranulocitosis) y que podían tener consecuencias mortales. Sin embargo, la clozapina fue posteriormente reintroducida (1990) con la indicación restringida al tratamiento de la esquizofrenia resistente, y siempre bajo estrictos controles hematológicos. A continuación se introdujeron otros antipsicóticos atípicos con efectos adversos menos severos que los de la clozapina, entre los que destacaríamos la risperidona (1994), la olanzapina (1996), la quetiapina (1997), la ziprasidona (2000) y, más recientemente, el aripiprazol (2002), la asenapina (2009) y la iloperidona (2010), todos con indicaciones terapéuticas más extensas –p. ej., tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos de tipo psicótico– y con efectos adversos menos graves que los de la clozapina.

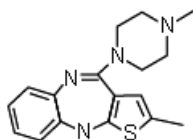
Aparte de su perfil terapéutico claramente superior al de los neurolépticos, este tipo de compuestos muestra un perfil farmacológico sustancialmente distinto al de los antipsicóticos convencionales. La clozapina, y en general los demás antipsicóticos atípicos, se distingue de los neurolépticos por mostrar afinidad hacia una gran variedad de receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, pero también 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>), dopaminérgicos (D<sub>4</sub>, también D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, aunque en menor medida), histaminérgicos (H<sub>1</sub>), adrenérgicos ( $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2-adrenérgicos) y colinérgicos (muscarínicos). En general, este tipo de compuestos exhibe una actividad sobre el receptor D<sub>2</sub> menor que sobre otros receptores (p. ej., 5-HT<sub>2A</sub>). En este sentido, cabe destacar cómo la clozapina ejercería sus efectos terapéuticos actuando sobre menos del 20% de los receptores D<sub>2</sub>.

Estos compuestos se denominan *antipsicóticos atípicos* por su perfil farmacológico, clínico y terapéutico sustancialmente distinto al de los neurolépticos o antipsicóticos típicos. Los antipsicóticos atípicos más destacables serían la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, la perospirona y el aripiprazol. Los antipsicóticos atípicos, además de mostrar una variabilidad farmacológica mayor que la de los neurolépticos, muestran una gran variedad desde el punto de vista de estructura química. Podemos, sin embargo, destacar aquéllos con una estructura básica semejante a la de los antidepresivos tricíclicos (p. ej., clozapina, olanzapina, quetiapina) de otros con estructuras no tricíclicas (risperidona, ziprasidona, sertindol). A pesar de todo, estos compuestos todavía están

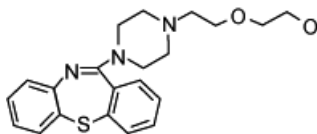
lejos de constituir lo que sería “el antipsicótico ideal”, a causa fundamentalmente de la gran variabilidad en la respuesta terapéutica que muestran, y también de la diversidad de efectos adversos, algunos de estos graves, que exhiben.



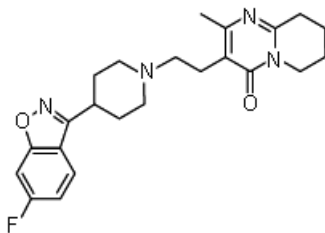
Estructura química de la clozapina.



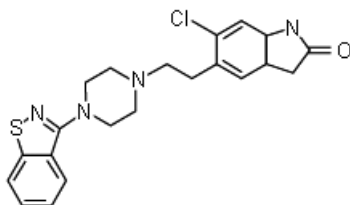
Estructura química de la olanzapina.



Estructura química de la quetiapina.

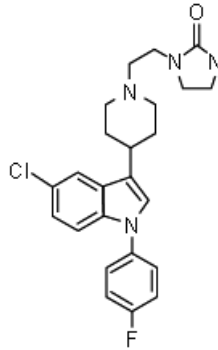


Estructura química de la risperidona.



Estructura química de la ziprasidona





Estructura química del sertindol.

### 3.1.3. Tipos y clasificación de los fármacos antipsicóticos

En la actualidad (abril de 2010), habría más de cincuenta compuestos comercializados con la indicación terapéutica de antipsicóticos.

**Tabla V.** Selección de fármacos comercializados actualmente (abril 2010) e indicados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos de tipo psicótico

Fármaco	Nombre comercial®	Laboratorio	Año de primera comercialización
<b>Antipsicóticos típicos – antagonistasD<sub>2</sub></b>			
Carbonato de litio	Lithobid	Solvay	1939
Clorpromazina	Largactil	Rhône-Poulac	1952
Proclorperazina	Compazina	GlaxoSmithKline	1956
Promazina	Sarina	Wyeth	1956
Levomepromazina	Nozinan	Wyeth	1957
Perfenazina	Trilafon	Schering-Plough	1957
Trifluopromazina	Vesprin	Bristol-Myers Squibb	1957
Tioridazina	Melleril	Novartis	1958
Trifluoperazina	Stelazina	GlaxoSmithKline	1958
Clorprotixeno	Truxal	Roche 1959	1959
Flufenazina	Prolixin	Bristol-Myers Squibb	1959
Haloperidol	Haldol	Janssen	1959
Zuclopentixol	Clopixol	Lundbeck	1962
Droperidol	Droleptan	Janssen-Cilag	1963
Periciazina	Neuleptil	Aventis	1964
Tiotixeno	Navane	Pfizer	1965
Benperidol	Anquil	Janssen	1966

Fármaco	Nombre comercial®	Laboratorio	Año de primera comercialización
<b>Antipsicóticos típicos-antagonistas D<sub>2</sub></b>			
Flupentixol	Fluxanxol	Lundbeck	1966
Sulpirida	Dogmatil	Fujisawa	1968
Pimozida	Orap	Janssen	1970
Fluspirileno	Imap	Janssen	1970
Ciamemazina	Tercian	Aventis	1972
Pipotiazina	Piportil	Aventis	1973
Loxapina succinato	Loxapac	Wyeth	1975
Sultoprida	Barnetil	Sanofi-Synthelabo	1976
Carpipramina	Prazinil	Pierre Fabre	1977
Tiaprida	Tiapridal	Sanofi-Synthelabo	1975
Veraliprida	Agreal	Sanofi-Synthelabo	1980
Bromperidol	Impromem	Janssen	1981
Levosulpirida	Levopraid	Abbott	1987
Remoxiprida	Roxiam	AstraZeneca	1990
Mosapramina	Cremin	Mitsubishi Pharma	1991
Nemonaprida	Emilace	Yamanouchi	1991
<b>Antipsicóticos atípicos – antagonistas D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub></b>			
Zotepina	Zoleptil	Fujisawa	1982
Risperidona	Risperda	Janssen	1993
Olanzapina	Zyprexa	Lilly	1996
Sertindol	Serlect	Lundbeck	1996
Quetiapina	Seroquel	AstraZeneca	1997
Ziprasidona	Geodon	Pfizer	2000
Perospirona	Lullan	Sumitomo Pharmaceuticals / Mitsubishi Pharma	2001
Paliperidona	Invega	Jassen-Cilag / Johnson & Johnson	2007
Blonanserina	Lonasen	Dainippon Sumitomo Pharma / Mitsubishi Tanabe Pharma	2008
Asenapina	Saphris	Merck & Co.	2009
lloperidona	Fanapt	Novartis	2010
<b>Antipsicóticos atípicos – antagonistas D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub></b>			
Amisulprida	Solian	Sanofi-Synthelabo	1986
<b>Antipsicóticos atípicos – antagonistas D<sub>4</sub>/5-HT<sub>2A</sub></b>			
Clozapina	Clozaril	Sandoz-Novartis	1972
<b>Antipsicóticos atípicos – agonistas 5-HT<sub>1A</sub>, antagonistas 5-HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub></b>			
Aripiprazol	Solian	Otsuka/Bristol-Myers Squibb	2002
Tandospirona	Sediel	Sumitomo Pharmaceuticals	1996
<b>Otros</b>			
Remoxiprida	Roxiam	AstraZeneca	1990

Debido a la proliferación de fármacos con actividad antipsicótica, se ha intentado su clasificación según sus efectos farmacológicos y su estructura química para, por un lado, facilitar la prescripción y uso en el ámbito clínico y, por otro, proporcionar el contexto adecuado para el estudio de las relaciones entre la estructura y la actividad (SAR, *structure-activity relationships*). Los primeros intentos de clasificación tenían en cuenta tanto la potencia como los efectos adversos. De entre este tipo de clasificaciones destacaremos dos: según el perfil clínico y según la potencia (**clasificaciones clínicas**). No obstante, es la clasificación en función de su estructura química (clasificación química) la que, por la precisión en la ubicación del compuesto dentro de un grupo determinado por parámetros objetivos, se encuentra más extendida. Pero, desde la aparición de los antipsicóticos de nueva generación, cada vez se tiende a clasificar los antipsicóticos en típicos y atípicos, en función de la extensión de su efectividad terapéutica y la propensión a inducir EPS (**clasificación funcional**).

### 3.1.4. Clasificación química

Debido a la gran variedad de los antipsicóticos en cuanto a su perfil farmacológico, terapéutico, clínico, efectos adversos, dosificación y potencia, este tipo de compuestos se suelen clasificar en función de su estructura química, en primer lugar para permitir la ubicación precisa del compuesto por parámetros objetivos y, en segundo lugar, para facilitar los estudios de SAR.

**Relaciones estructura-actividad (SAR):** normalmente, el grupo químico puede aportar información acerca del perfil farmacológico y terapéutico del compuesto. Es el caso de las fenotiazinas, los tioxantenos o las butirofenonas, los cuales presentan siempre un perfil típico de tipo neuroléptico. Sin embargo, la pertenencia a algunos de los otros grupos químicos no garantiza que el compuesto exhiba un perfil determinado. De este modo, la clasificación de los compuestos en antipsicóticos típicos o atípicos (según el perfil farmacológico que exhiban) en función de su estructura química resulta en algunos casos confusa, y es frecuente que distintos compuestos de una misma familia química exhiban perfiles farmacológicos y terapéuticos que posibilitan que puedan ser clasificados unos como antipsicóticos típicos y otros, como antipsicóticos atípicos. Éste es el caso de los derivados de las benzamidas, algunos de cuyos representantes se suelen considerar como antipsicóticos típicos (sulpirida, sultoprida, remoxiprida), mientras que otros se suelen considerar como antipsicóticos atípicos (amisulprida). O la risperidona, un derivado benzisoxazol que, aunque exhibe usualmente un perfil atípico, a dosis elevadas causa también efectos adversos de tipo EPS.

Según la estructura química, los antipsicóticos se pueden dividir en diferentes familias (p. ej., fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas, difenilbutilpiperidinas, dibenzotiazepinas, indoles, dibenzoxancepinas, dibenzodiacepinas, benzamidas sustituidas, benzisoxazoles, derivados fenilindólicos y tienobenzodiacepinas). Estos grupos suelen exhibir, a su vez, particularidades tanto en un ámbito químico como farmacológico y terapéutico, que distinguen a unos de otros, tal y como se resume en la tabla siguiente:

## Grupos químicos y características fundamentales

	Grupo químico	Fármacos representativos	Principales características
Antipsicóticos típicos o neurolépticos	Fenotiazinas · F. alifáticas · F. piperidínicas	Clorpromazina Tioridazina Flufenazina	Moléculas tricíclicas que se subdividen en alifáticas, piperidínicas y piperazínicas dependiendo de la cadena lateral. Aunque la SAR no está completamente explicada, las piperazínicas serían las que mostrarían una mayor actividad antipsicótica [piperazínicas>piperidínicas >alifáticas]. Los derivados piperidínicos, de potencia intermedia, mostrarían sin embargo menos propensión a producir EPS a causa de su actividad anticolinérgica.
	Tioxantenos · T. alifáticos · T. piperazínicos	Clorprotilixeno Tiotixeno	Moléculas que, al igual que las fenotiazinas, también constan de un núcleo aromático, aunque el nitrógeno del anillo central está sustituido por un carbono. De hecho, los tioxantenos son isómeros de las fenotiazinas y, por lo tanto, muy similares, y comparten en gran manera sus efectos y perfil farmacológico. De potencia media, muestran sin embargo cierta actividad añadida como antidepresivos.
	Butirofenonas	Haloperidol Droperidol Bromperidol Pipamperona Spiperona	Derivados del GABA. Se caracterizan por su potente actividad antipsicótica, aunque también por sus importantes EPS, todo esto a causa de su gran efectividad para bloquear el receptor D <sub>2</sub> dopaminérgicos.
Antipsicóticos con perfil intermedio típico/atípico	Difenilbutil-piperidinas	Pimozida Fluspirileno	Compuestos isómeros de las butirofenonas, y por lo tanto muy parecidas a éstas. Sin embargo, al contrario de aquéllas, este tipo de fármacos parece estar caracterizado, por un lado, por su especificidad sobre los receptores dopaminérgicos centrales, y carece prácticamente de efectos sobre el sistema autónomo y de efectos sedantes; y por otro lado, por mostrar un inicio tardío de sus efectos y una prolongada duración de éstos, lo que los hace útiles para el control y mantenimiento de las psicosis crónicas, el control de los pacientes esquizofrénicos crónicos con un fuerte componente antisocial y de introversión, y también en el tratamiento de ciertos trastornos de ansiedad.
	Benzamidas sustituidas	Sulpirida Amisulprida Remoxiprida	A causa de sus propiedades tanto bioquímicas como clínicas, estos compuestos estarían situados entre los antipsicóticos típicos y los atípicos. Muy selectivos en el bloqueo de los receptores D <sub>2</sub> dopaminérgicos, tanto postsinápticos en estructuras subcorticales como el accumbens (después interfiriendo en la transmisión dopaminérgica), como presinápticos en la PFC (lo cual potenciaría la acción de la DA en esta región). Por este motivo suelen mostrar cierta efectividad tanto hacia la sintomatología positiva (relacionada con una sobreactivación dopaminérgica subcortical) como hacia la negativa (relacionada con una hipofuncionalidad dopaminérgica prefrontal) de la esquizofrenia. Por otro lado, acostumbran a mostrar una mayor efectividad sobre los receptores dopaminérgicos del SML respecto a los del SNE, lo cual incidiría en un riesgo más bajo de producir EPS. Muestran efectos antipsicóticos con una relativa ausencia de efectos sedantes típicos de las fenotiazinas y butirofenonas, y en general exhiben menos propensión a los EPS de los neurolépticos, por lo cual algunos de éstos (amisulprida o remoxiprida) son considerados muchas veces antipsicóticos atípicos. A causa de su alta especificidad sobre los receptores dopaminérgicos, este tipo de compuestos suele carecer de efectos adversos anticolinérgicos, sedantes o cardiovasculares significativos al no actuar sobre aquellos otros receptores relacionados con este efecto (p. ej., $\alpha$ -adrenérgicos, H <sub>1</sub> histaminérgicos, muscarínicos).
	Dibenzo-xacepinas	Loxapina	Tienen un anillo central heptagonal similar al de los antidepresivos tricíclicos. Aunque presentan algunas características similares a algunos de los antipsicóticos atípicos (p. ej., clozapina), en general no tienen grandes efectos sobre la sintomatología negativa y todavía muestran en general incidencia significativa de EPS.
	Derivados indólicos	Molindona	Grupo heterogéneo.
Antipsicóticos atípicos	Dibenzo-diacepinas	Clozapina	Igual que las dibenzoxacepinas, tienen un anillo central heptagonal similar al de los antidepresivos tricíclicos, por lo cual los diferentes grupos químicos están emparentados con las dibenzoxacepinas. Actúan sobre una mayor variedad de receptores que los neurolépticos y presentan en general mejor respuesta terapéutica que éstos, aunque muchos de ellos no se encuentran totalmente libres de EPS. Por este motivo, no todas las dibenzoxacepinas son antipsicóticos atípicos. Sí que lo son, en cambio, las dibenzodiacepinas y las dibenzotiacepinas. El compuesto más representativo es la clozapina, caracterizada por su efectividad contra la sintomatología negativa de la esquizofrenia y por su baja incidencia de EPS. Todo este tipo de compuestos suele actuar sobre una gran variedad de receptores tanto dopaminérgicos (D <sub>2</sub> , D <sub>4</sub> ) como serotoninérgicos (5-HT <sub>2</sub> ), y también otros neurotransmisores (histamina, $\alpha$ -adrenérgicos y muscarínicos, fundamentalmente).
	Dibenzo-diacepina	Clotiapina Quetiapina	
	Dibenzo-diacepina	Zotepina	
	Benzisoxazoles	Risperidona	La risperidona muestra una gran afinidad hacia los receptores 5-HT <sub>2</sub> , D <sub>2</sub> y $\alpha$ 1-adrenérgicos, lo cual le confiere sus propiedades antipsicóticas atípicas. Sin embargo, a dosis elevadas no se encuentra completamente libre de riesgo de inducir EPS.
	Derivados fenilindólicos	Sertindol	Grupo heterogéneo de perfil atípico caracterizado por su, en general, gran efectividad y su relativa poca o nula incidencia de EPS. A diferencia de otros antipsicóticos atípicos con un perfil farmacológico similar como la clozapina, estos compuestos no muestran efectos sedantes tan pronunciados como aquélla y no exhiben efectos adversos de tipo hematológico. Todos éstos se caracterizan por mostrar una afinidad mucho mayor sobre los receptores 5-HT <sub>2</sub> que sobre los D <sub>2</sub> .
	Tienbenzo-diacepinas	Olanzapina	
Benzisotiazolil-piperazina	Ziprasidona		

### 1) Clasificaciones clínicas

De las clasificaciones que en su momento fueron más populares y que aún hoy tienen su utilidad en el ámbito clínico, cabría destacar aquellas que clasifican a los neurolépticos en función de sus efectos clínicos y aquellas que lo hacen en función de su potencia según la dosis diaria necesaria en la práctica clínica para controlar la sintomatología psicótica.

Una de las clasificaciones más populares en función de sus efectos clínicos data de 1977 y contemplaba cuatro grupos principales: los sedantes, los medios, los polivalentes y los desinhibidores.

**Tabla VII.** Clasificación de los neurolépticos en función de sus efectos clínicos

Sedantes	Clorpromazina Levopromazina	Fenotiazinas alifáticas	Los dos, pero en menor medida los de tipo medio, exhiben predominantemente efectos sedantes, disminuyen la agitación propia de las psicosis y controlan la angustia propia de la esquizofrenia.
Medios	Reserpina	Reserpínicos	
	Clotiapina	Dibenzotiacepinas	
Polivalentes	Propericiazina	Fenotiazinas piperídnicas	Mantendrían las propiedades sedantes aunque no es su característica distintiva, a la vez que exhiben efectos antipsicóticos y desinhibidores de manera variable y en función de la dosis.
	Tioridazina		
Desinhibidores	Haloperidol	Butirofenonas	Serían aquéllos especialmente efectivos, en comparación con el resto de los neurolépticos, sobre algunos de los síntomas negativos y deficitarios de la esquizofrenia (afectivos, emotivos, cognitivos, etc.).
	Pipotiazina	Fenotiazinas piperídnicas	
	Flufenazina		
Desinhibidores	Perfenazina	Fenotiazinas piperídnicas	Serían aquéllos especialmente efectivos, en comparación con el resto de los neurolépticos, sobre algunos de los síntomas negativos y deficitarios de la esquizofrenia (afectivos, emotivos, cognitivos, etc.).
	Proclorperazina		
	Trifluoperidol	Butirofenonas	
Desinhibidores	Sulpirida	Benzamidas sustituidas	Serían aquéllos especialmente efectivos, en comparación con el resto de los neurolépticos, sobre algunos de los síntomas negativos y deficitarios de la esquizofrenia (afectivos, emotivos, cognitivos, etc.).

Por otro lado, por su gran utilidad en la práctica clínica ha sido muy utilizada la clasificación según la potencia neuroléptica en función de la dosificación terapéutica, y tomando la clorpromazina como compuesto de referencia (potencia equivalente 100).

**Tabla VIII.** Dosis orales terapéuticas (mg/día) de diferentes fármacos antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia

Tipo y antipsicótico	Equivalencias*	Dosificación aguda	Dosificación crónica	Dosis de iniciación
<b>Fenotiazinas alifáticas</b>				
Clorpromazina	100	300-1500	150-1000	100 TID
<b>Fenotiazinas piperidínicas</b>				
Tioridazina	100	300-800	150-800	50 TI
Mesoridazina	50	100-400	100-400	10 TID
<b>Fenotiazinas piperazínicas</b>				
Trifluoperazina	5	10-100	5-40	2 TID
Flufenazina	2	5-80	2.5-40	5 BID
Perfenazina	10	16-64	8-48	2 BID
<b>Tioxantenos</b>				
Tiotixeno	4	10-100	4-40	5 BID
Clorprotixeno	100	100-600	100-400	
<b>Butirofenonas</b>				
Haloperidol	2	5-100	2-40	5 BID
<b>Dibenzoxacepinas</b>				
Loxapina	10	25-250	25-100	10 TID
<b>Difenilbutilpiperidonas</b>				
Pimozida	1	10-30	4-10	2 BID
<b>Dihidroindolonas</b>				
Molindona	10	25-400	25-100	5 TID
<b>Dibenzodiacepinas</b>				
Clozapina	60	75-900	25-600	12.5 QHS
<b>Benzisoxazoles</b>				
Risperidona	3	4-16	4-8	1 BID
<b>Tienobenzodiacepinas</b>				
Olanzapina	5	5-30	5-30	5 QHS
<b>Dibenzotiacepinas</b>				
Quetiapina	40	50-750	300-500	25 BID

\* La equivalencia hace referencia al efecto antipsicótico respecto a la clorpromazina (100), de modo que, cuanto menor sea la equivalencia, mayor será su potencia terapéutica; BID: dos veces al día, TIP: tres veces al día; QHS: cada noche al ir a dormir; n/a: no evaluado.

## 2) Clasificación funcional: antipsicóticos típicos y atípicos

Desde la aparición de los antipsicóticos de nueva generación, cada vez se tiende a clasificar los antipsicóticos en típicos y atípicos, en función de su perfil clínico, la

extensión de su efectividad terapéutica y la propensión a inducir efectos adversos derivados del bloqueo  $D_2$  indiscriminado, EPS fundamentalmente.

- **Antipsicóticos típicos o neurolépticos:** antipsicóticos con efectos terapéuticos generalmente restringidos a la sintomatología aguda de tipo psicótico (síntomas positivos) y con gran propensión a causar EPM.
- **Antipsicóticos atípicos:** antipsicóticos que exhiben efectividad tanto sobre los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, y que muestran a su vez nula o baja incidencia de EPS, así como de otros efectos adversos relacionados con el bloqueo indiscriminado del receptor  $D_2$  dopaminérgico.

En la tabla IX, y a modo de conclusión, se muestran las principales características y diferencias de los antipsicóticos típicos (neurolépticos) y los antipsicóticos atípicos:

**Tabla IX.** Comparación de los antipsicóticos neurolépticos y antipsicóticos atípicos en función de sus principales características farmacológicas, clínicas y propiedades terapéuticas

	Típicos (neurolépticos)	Atípicos
Mecanismos de acción	· Antagonismo receptores $D_2$ .	· Antagonismo receptores $D_2$ . · Otros (5-HT <sub>2</sub> , $D_4$ , sigma, 5-HT <sub>6</sub> ...).
Actividad terapéutica	· Efectividad para los síntomas agudos psicóticos (sintomatología positiva). · Disminución de episodios psicóticos y de recaídas.	· Efectividad sobre los síntomas positivos y negativos. · Mejora sintomatología afectiva. · Mejora de la afectación cognitiva. · Ausencia o poca afectación extrapiramidal (EPS). · Mayor efectividad en pacientes resistentes a tratamiento con neurolépticos. · Mejor calidad de vida. · Disminución del índice de incumplimiento terapéutico y de recaídas.
Efectos adversos	· EPS (acatisia, distonía, discinesia tardía, etc.). · Hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, impotencia, etc.). · NMS. · Síndrome deficitario neuroléptico (dificultad de pensamiento y concentración, síntomas negativos). · Apatía. · Anhedonismo. · Sedación inespecífica. · Hipotensión. · Efectos anticolinérgicos.	· Depresión de la médula ósea. · Agranulocitosis. · Incremento del hambre y del peso. · Disminución umbral convulsivo (riesgo convulsiones). · Hepatotoxicidad. · Taquicardia. · Sedación inespecífica. · Embotamiento. · Salivación excesiva. · Diabetes. · Dispepsia. · Insomnio. · Agitación. · Náuseas. · Vértigos y mareos. · Hipotensión. · Efectos anticolinérgicos.

	Típicos (neurolepticos)	Atípicos
Limitaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Efectos terapéuticos limitados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ineficacia sobre la sintomatología negativa.</li> <li>– Ineficacia sobre déficits cognitivos y afectivos.</li> <li>– Esquizofrenia resistente.</li> </ul> </li> <li>· Calidad de vida insuficiente (social, laboral, etc.).</li> <li>· Incumplimiento terapéutico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· La respuesta a los tratamientos con antipsicóticos atípicos muestra una mayor variabilidad en comparación con el tratamiento con antipsicóticos convencionales.</li> </ul>

## 3.2. Farmacología de los antipsicóticos

### 3.2.1. Efectos farmacológicos

Los efectos de los antipsicóticos sobre la conducta en animales y en humanos sanos es extraordinariamente coincidente, tal y como se puede apreciar en esta tabla:

**Tabla X.** Efectos de la administración aguda de antipsicóticos en animales de laboratorio y en humanos sanos

Animales	Humanos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción del comportamiento exploratorio.</li> <li>• Disminución de la actividad motriz espontánea.</li> <li>• Reducción de la respuesta ante estímulos externos.</li> <li>• Inhibición selectiva de la respuesta condicionada de evitación.</li> <li>• Inhibición de la ingesta.</li> <li>• Bloqueo de la AEIC*.</li> <li>• Bloqueo de la conducta inducida por la administración de agonistas dopaminérgicos (hiperactividad y estereotipias).</li> <li>• A dosis altas inducen catalepsia (efectos relacionados con la propensión a EPS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación (disminución de la actividad motriz y de los movimientos espontáneos).</li> <li>• Somnolencia e hipnosis superficial.</li> <li>• Respuesta disminuida ante estímulos externos.</li> <li>• Reducción de comportamientos complejos.</li> <li>• Reducción de la iniciativa e interés por lo que les rodea.</li> <li>• Disminución del afecto y de las reacciones emotivas.</li> <li>• Anhedonismo.</li> <li>• Inhibición de la psicosis inducida por la administración de agonistas dopaminérgicos.</li> <li>• A dosis elevadas pueden provocar bradicinesia y acatisia (EPS).</li> </ul>

\* AEIC: autoestimulación eléctrica intracerebral.

Sin embargo, es en los estados patológicos donde los antipsicóticos muestran sus actividades farmacológicas específicas.



- **Efectos antipsicóticos:** el efecto antipsicótico consiste en la reducción y alivio de la afectación psicótica que caracteriza a los trastornos psicóticos. Tradicionalmente, y debido al uso durante décadas de los neurolépticos como única medicación antipsicótica, se entendía como efecto antipsicótico el alivio de la sintomatología positiva. No obstante, desde la relativamente reciente introducción de los antipsicóticos atípicos, el efecto antipsicótico abarcaría también la capacidad de aliviar de manera generalizada los diferentes tipos de sintomatologías y afectaciones habitualmente asociados a los trastornos psicóticos (síntomas positivos, negativos y cognitivos). Es interesante destacar que mientras que la acción farmacológica sobre los receptores es prácticamente instantánea, los efectos terapéuticos antipsicóticos no son inmediatos, y es habitual que el inicio de los mismos se manifieste a partir de las dos o tres semanas después de iniciado el tratamiento. Por otro lado, cabe destacar también que existe un grupo de pacientes esquizofrénicos (15-30%) en los que el tratamiento con neurolépticos se muestra ineficaz o sólo muestra una eficacia parcial, de manera que exhiben una esquizofrenia resistente al tratamiento con neurolépticos.

### **Efectividad terapéutica de los antipsicóticos**

La efectividad terapéutica de los antipsicóticos se relaciona con su capacidad de antagonización de los receptores dopaminérgicos  $D_2$  postsinápticos en un ámbito mesolímbico (núcleo accumbens). En este sentido, los neurolépticos son eficaces sobre la sintomatología psicótica aguda o síntomas positivos de la esquizofrenia (delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento), al tiempo que reducen la agitación asociada a la enfermedad, aumentan la comunicación y las reacciones apropiadas a los estímulos externos y disminuyen, de esta manera, las conductas agresivas, impulsivas y de hostilidad, todo lo cual favorece la sociabilidad. Por otro lado, los antipsicóticos atípicos actúan, además de sobre los receptores  $D_2$ , sobre una mayor variedad de receptores tanto dopaminérgicos ( $D_3$  y  $D_4$ ) como de otros neurotransmisores (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, muscarínicos, H1 histaminérgicos,  $\alpha$ -adrenérgicos, entre otros), lo que previsiblemente les conferiría el perfil antipsicótico atípico que les caracteriza. Es decir, efectividad sobre la sintomatología tanto positiva como negativa, cognitiva y afectiva, junto a una baja propensión a causar EPS.

Los neurolépticos son, a pesar de los efectos adversos a los que están asociados, todavía útiles en el control de crisis psicóticas agudas severas, tales como aquellas causadas por *delirium*, sobredosis de psicoestimulantes, intoxicaciones o por trastornos metabólicos puntuales.

### **Demora de los efectos**

La demora de los efectos antipsicóticos en relación con su acción farmacológica ha llevado, por un lado, a cuestionar la importancia real del bloqueo de los receptores dopaminérgicos en la acción terapéutica de los antipsicóticos; y por otro, a plantearse la importancia que desempeñaría en la eficacia terapéutica de los antipsicóticos una adaptación en un

ámbito cerebral de uno o varios sistemas de neurotransmisión en respuesta a la administración crónica de estos compuestos.

- **Efectos sedantes:** la mayor parte de los antipsicóticos, y en particular las fenotiazinas y las butirofenonas, muestran un importante efecto sedante. La acción sedante de los antipsicóticos aparece, al contrario que sus efectos antipsicóticos, casi instantáneamente después de su administración. Los efectos sedantes pueden diferenciarse en dos categorías según afecten a aspectos concretos de la enfermedad (efectos sedantes específicos) o afecten de manera generalizada e independientemente del estado patológico (efectos sedantes inespecíficos). Los efectos sedantes específicos se manifiestan en una reducción de la agitación y excitación psicomotriz y de la agresividad asociadas a la esquizofrenia. Por otro lado, los efectos sedantes inespecíficos se manifiestan también en sujetos sanos, y se reflejan en la inducción de un estado de somnolencia. Además, debemos destacar que los efectos sedantes de los antipsicóticos desarrollan tolerancia tras su administración repetida.
- **Efectos antieméticos:** la mayor parte de los antipsicóticos, aunque en mayor medida los neurolépticos, presentan propiedades antieméticas y son eficaces para reducir los vómitos y náuseas asociados a los efectos adversos usuales en la quimioterapia oncológica.
- **Efectos ansiolíticos y antidepressivos:** se ha comprobado que algunos antipsicóticos pueden mostrar también bajo algunas circunstancias efectos ansiolíticos, sobre todo para aquella ansiedad asociada a estados psicóticos. No obstante, los efectos adversos asociados a la medicación antipsicótica hacen que no sean los fármacos más apropiados para el tratamiento de la ansiedad no asociada a trastornos psicóticos. Los antipsicóticos atípicos, además, han mostrado efectividad para mejorar la sintomatología depresiva asociada a la esquizofrenia.

### **Efectos ansiolíticos y antidepressivos**

La efectividad demostrada por los antipsicóticos tanto sobre la ansiedad como sobre la depresión sería limitada y siempre restringida a aquellas asociadas con la esquizofrenia. De hecho, es frecuente administrar conjuntamente a la medicación antipsicótica fármacos ansiolíticos (benzodiazepinas) o antidepressivos (IMAOs o SSRI) para mejorar de manera específica este tipo de afectaciones. En este sentido, se sospecha que la efectividad de los antipsicóticos atípicos sobre la ansiedad y depresión asociadas a la esquizofrenia sería el resultado de su eficacia sobre los síntomas negativos (p. ej., aumentando la sociabilidad) y los cognitivos (p. ej., proporcionando más independencia psicosocial). Asimismo, la menor propensión a inducir EPS podría también influir para que los pacientes mostraran un mejor índice de cumplimiento y una mejor respuesta terapéutica, lo cual revertiría en una mejor calidad de vida que dificultaría la exposición a situaciones angustiosas que pudieran propiciar la aparición de ansiedad y/o depresión.

### 3.2.2. Antipsicóticos típicos o neurolépticos

Los antipsicóticos clásicos (neurolépticos) muestran una alta efectividad para el tratamiento de la sintomatología psicótica aguda (síntomas positivos, tales como delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado), así como eficacia en el mantenimiento y en la prevención de recaídas. Carecen, sin embargo, de eficacia para aliviar la sintomatología negativa, así como los déficits cognitivos y afectivos habitualmente asociados a la esquizofrenia. La acción terapéutica de éstos correlaciona con su capacidad para bloquear los receptores D2 dopaminérgicos. No obstante, lo mismo se puede decir para sus importantes efectos adversos tales como los EPS, la hiperprolactinemia o el síndrome deficitario neuroléptico.

---

#### Limitaciones clínicas de los antipsicóticos típicos (neurolépticos)

---

- Ineficacia para el tratamiento de la sintomatología negativa.
  - Síndrome deficitario neuroléptico.
  - Pacientes resistentes al tratamiento (esquizofrenia resistente).
  - Ausencia de efectividad sobre la sintomatología cognitiva.
  - EPS importantes.
  - Efectividad limitada (insuficientes para inducir un desarrollo social normal).
  - Frecuente incumplimiento del régimen terapéutico.
- 

#### Efectos adversos

Otros efectos adversos relacionados con la prescripción de antipsicóticos clásicos tales como los efectos anticolinérgicos o sedantes estarían relacionados con la actividad de estos fármacos sobre otros receptores (muscarínicos, H1 histaminérgicos y  $\alpha_1$ -adrenérgicos, fundamentalmente).

### 3.2.3. Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan, además de por su efectividad para tratar la sintomatología positiva de manera al menos tan eficaz como lo hacen los antipsicóticos convencionales, por ser también efectivos sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia y por mostrar una baja incidencia de EPS en relación con los causados por los neurolépticos. Asimismo, han mostrado su efectividad en casos de esquizofrenia resistente y para el tratamiento de los síntomas cognitivos y afectivos asociados a la esquizofrenia. Todo esto se refleja en una mejor calidad de vida del paciente. No obstante, la respuesta a los tratamientos con antipsicóticos atípicos muestra una mayor variabilidad en comparación con el tratamiento con antipsicóticos convencionales.

### Mejorar la calidad de vida

En general, los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con los antipsicóticos atípicos proporciona una mejor calidad de vida a los pacientes, en relación con aquéllos tratados con antipsicóticos convencionales, básicamente como resultado de su mayor efectividad sobre la sintomatología negativa y una baja incidencia de EPS. Una mejor calidad de vida es fundamental para que el paciente no abandone la terapia, caso en el que la recaída sería prácticamente inevitable. Asimismo, una mejor calidad de vida incide positivamente en un incremento de la participación y respuesta del paciente en terapias de intervención psicosocial, lo que revertirá en una mejor evolución clínica general.

---

#### Criterios clínicos para el perfil atípico de los antipsicóticos

---

- Eficacia antipsicótica: sintomatología positiva.
  - Eficacia sobre sintomatología negativa.
  - Eficacia sobre los déficits cognitivos y afectivos.
  - Ausencia de EPS.
  - Ausencia de efectos sobre los niveles de prolactina.
  - Eficacia en casos de esquizofrenia resistente.
- 

A pesar de su buen perfil terapéutico, estos compuestos no se encuentran libres de efectos adversos, de entre los que cabría destacar, por su gravedad, los de afectación hematológica (p. ej., agranulocitosis). Otros efectos adversos tales como la sedación inespecífica, somnolencia, aumento de peso y disfunciones metabólicas y sexuales estarían relacionados con la acción sobre una gran variedad de receptores de estos fármacos (muscarínicos,  $H_1$  histaminérgicos y  $\alpha_1$ -adrenérgicos, fundamentalmente).

#### 3.2.4. Indicaciones terapéuticas

La principal indicación terapéutica de los fármacos antipsicóticos es, tal y como su nombre indica, el tratamiento de los trastornos con afectación psicótica (psicosis). No obstante, y debido a sus propiedades sedantes, pueden ser también utilizados como tranquilizantes en casos especiales de gran agitación. Por otro lado, los antipsicóticos han mostrado utilidad terapéutica también como antieméticos inespecíficos.

**Tabla XI.** Principales indicaciones terapéuticas de los fármacos antipsicóticos

Indicación terapéutica	Desorden o trastorno
Antipsicótica	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Esquizofrenia.</li> <li>· Desorden esquizofreniforme.</li> <li>· Desorden reactivo psicótico breve.</li> <li>· Desorden delirante.</li> <li>· Trastornos de personalidad del tipo paranoide, esquizoide, esquizotípico.</li> <li>· Desorden esquizoafectivo.</li> <li>· Psicosis orgánicas (por drogas, delirium o secundarias a demencias).</li> <li>· Desorden bipolar maniacodepresivo (fase maníaca).</li> <li>· Depresión psicótica (trastorno depresivo mayor con características psicóticas).</li> <li>· Desorden obsesivo-compulsivo.</li> <li>· Síndrome de Gilles de la Tourette.</li> </ul>
Sedante	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Inhibición de la agitación, excitación y agresividad asociadas a crisis psicóticas o a otras psicopatologías.</li> </ul>
Antiemética	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Prevención de náuseas y vómitos.</li> <li>· Efectivos para contrarrestar los efectos eméticos adversos de la quimioterapia.</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Utilizados también como tranquilizantes en casos de conducta excesivamente agitada.</li> <li>· Usados en combinación con analgésicos, también pueden ser de utilidad para el tratamiento del dolor crónico con ansiedad severa.</li> </ul>

### Efectos adversos graves

Las indicaciones de la clozapina, debido a sus graves efectos adversos de tipo hematológicos (p. ej., agranulocitosis), estarían básicamente restringidas al tratamiento de la esquizofrenia resistente y en algunos casos de discinesia tardía severa, y siempre bajo estrictos controles hematológicos.

### 3.2.5. Efectos adversos

Los antipsicóticos exhiben un índice terapéutico muy alto, por lo que son en general fármacos muy seguros. Los efectos adversos suelen ser la manifestación de las muchas acciones farmacológicas de estos compuestos, y los más importantes afectan al sistema cardiovascular (hipotensión), al sistema nervioso autónomo (efectos anticolinérgicos) y central (sedación, EPS), endocrinos (hiperprolactinemia) y al metabolismo (aumento de peso y diabetes tipo II).

#### 1) Antipsicóticos típicos o neurolepticos

Tal y como indicábamos, los neurolepticos exhiben una gran variedad de efectos adversos de los cuales hay que destacar los tipos siguientes:

- Extrapiramidales (EPS)
- Endocrinos (hiperprolactinemia)
- Síndrome deficitario neuroléptico
- Síndrome maligno neuroléptico (NMS)
- Sedación inespecífica
- Anticolinérgicos
- Cardiovasculares

De todos éstos son quizá los efectos neurológicos extrapiramidales (EPS) los que mayores molestias y malestar causan a los pacientes tratados con este tipo de compuestos. Los EPS son fundamentalmente debidos al bloqueo de los receptores  $D_2$  en el SNE y ganglios basales, y están caracterizados por afectación de tipo muscular y motora que se manifiesta en alteraciones posturales, del tono muscular, de la marcha y del movimiento.

### **Efectos terapéuticos**

De hecho, los efectos terapéuticos de los neurolépticos suelen alcanzarse con dosis que producen EPS con un perfil sintomatológico parecido al mostrado por afectados por la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson está relacionada con la degeneración de las neuronas dopaminérgicas que proyectan sobre los núcleos caudado y putamen (núcleos estriados). En el SNE, la DA y la ACh mantienen una relación de equilibrio recíproca. En una situación normal, la DA suprime la actividad de las neuronas colinérgicas mediante su acción sobre los receptores  $D_2$  postsinápticos localizados en éstas. Los antipsicóticos suprimirían este efecto inhibitorio de la DA sobre la liberación de ACh mediante el bloqueo de los receptores  $D_2$ . De este modo, los EPS vendrían dados por un exceso de liberación de ACh en un ámbito estriatal. Ésta es la razón por la cual el uso de agentes anticolinérgicos puede ser de utilidad para el tratamiento de los EPS causados por la medicación antipsicótica.

Probablemente, sería el subtipo  $D_{2L}$  el receptor implicado en los EPS, tal y como se desprende de un reciente estudio que muestra cómo el haloperidol no produce efectos catalépticos en ratones transgénicos que no expresan este subtipo de receptor  $D_2$ .

En líneas generales, los EPS se pueden dividir en agudos o de aparición temprana (disonía aguda, acatisia aguda y síntomas parkinsonianos) y los de aparición tardía (discinesia tardía, distonía tardía y acatisia tardía), tal y como se resume en la tabla siguiente. En los dos casos se producen síntomas motores objetivos y síntomas mentales subjetivos. Su aparición se relaciona frecuentemente con el abandono del tratamiento y, por lo tanto, con la recaída del cuadro psicótico.

	Sintomas EPS	Características	Tratamiento
EPS agudos	Distonia aguda	Cuadro caracterizado por actitudes anormales provocadas por la contracción muscular involuntaria persistente de cara, boca, nuca y espalda, fundamentalmente. Los espasmos laríngeos pueden producir disneas o dificultades en la respiración que pueden requerir incluso asistencia respiratoria. La distonia aparece como reacción a la rápida disminución de concentraciones de antipsicótico después del bloqueo dopaminérgico, lo cual incrementa la liberación y la degradación de DA resultado también del bloqueo de los autorreceptores dopaminérgicos presinápticos. Por lo tanto, la distonia aparecería como resultado de una desregulación dopaminérgica, más que como resultado de una reducción en la transmisión dopaminérgica. La pérdida de control muscular produce habitualmente ansiedad, y aparecen sentimientos de miedo, de angustia y paranoia. Los síntomas pueden durar desde minutos hasta varias horas y suelen aparecer entre la primera hora y los primeros días después de la administración. Aunque su aparición y severidad suele depender de la potencia y dosis del fármaco, parece que la susceptibilidad personal contaría más que la dosis o la potencia del fármaco.	Se trata con fármacos antiparkinsonianos anticolinérgicos (p. ej., biperideno, benztropina), sedantes antihistamínicos (p. ej., difenidramina) y benzodiacepinas (p. ej., diazepam, lorazepam).
	Acatisia	Se caracteriza por un estado de inquietud y agitación psicomotriz que impide al paciente estarse quieto. Aparece al cabo de pocos días después de que se inicie el tratamiento con una prevalencia del 20%-40% de los pacientes tratados con neurolépticos, y es más frecuente con aquellos neurolépticos de alta potencia o de acción prolongada. La sintomatología mental se caracteriza por la aparición de ansiedad, irritabilidad, dificultad de concentración e ideas suicidas. La acatisia es una afectación inducida por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en un ámbito mesocortical (no estriatal). La alteración de los sistemas GABA o noradrenérgico podría intervenir también en la causa de esta alteración motriz.	El tratamiento pasa en primer lugar a disminuir la dosis de antipsicótico o, si no lo hay, a sustituirlo por otro mejor tolerado. Farmacológicamente la utilización de beta-bloqueantes (p. ej., propranolol, naldolol, metoprolol), benzodiacepinas (lorazepam, clonazepam) o con clonidina (agonista $\alpha_2$ -adrenérgico) puede resultar eficaz. El tratamiento con anticolinérgicos, aunque no resulta de demasiada eficacia, sí que puede ser de alguna utilidad si el paciente muestra síntomas de pseudoparkinsonismo.
	Pseudo-parkinsonismo	Sintomatología parkinsoniana. Tiene una prevalencia de aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con neurolépticos. Se caracteriza por la aparición de temblor de las extremidades en reposo que aumenta con los movimientos voluntarios y de trastornos de la marcha debidos a la rigidez locomotriz (de rueda dentada). También se puede manifestar en rigidez facial, bradicinesias (ralentización y reducción de la actividad motriz espontánea) y temblores. Mentalmente se manifiesta en una ralentización y dificultad en el pensamiento. La sintomatología pseudoparkinsoniana sería el resultado de la disminución de la transmisión dopaminérgica en el circuito negroestriado.	Se trata con antiparkinsonianos (p. ej., benztropina), aunque el tratamiento más recomendado es la disminución de las dosis de neurolépticos o su sustitución a causa del riesgo de desarrollar discinesia tardía, esta última de carácter irreversible.
EPS tardíos	Discinesia tardía	De aparición tardía (entre los seis-doce meses después de iniciar el tratamiento), e incluso puede aparecer después de haber suspendido el tratamiento. Habitualmente de carácter irreversible. La disminución o supresión del tratamiento no modifica la sintomatología, y su aparición se debe presumiblemente a una regulación al alza o a una hipersensibilidad funcional de los receptores D dopaminérgicos como respuesta compensatoria al bloqueo continuado de éstos por los neurolépticos. Tiene una prevalencia de entre el 5%-10% de los pacientes menores de cuarenta años, y ésta se incrementa con la edad (50%-70% en pacientes ancianos). Se caracteriza por la aparición de alteraciones psicomotrices como movimientos de masticación bucolingual irregulares y movimientos de tipo coreiformes en dedos, extremidades y tronco que desaparecen durante el sueño. En los casos moderados muchas veces la discinesia tardía no provoca molestias o el paciente no es consciente de las mismas. En casos severos, sin embargo, la alteración motriz puede interferir en la masticación o provocar dificultades para tragar, lo cual puede provocar angustia. La frecuencia de este trastorno aumenta si las dosis han sido altas o el tratamiento ha sido largo (años) y si se han administrado anticolinérgicos para corregir los EPS de aparición primeriza.	Su tratamiento consiste básicamente en la reducción gradual del fármaco neuroléptico, y aunque se puede disminuir su sintomatología con el incremento de la dosis de neuroléptico, este enfoque no es demasiado recomendable cuando los síntomas vuelven a aparecer induciendo lo que induciría a un incremento continuado de la dosificación. Hasta hoy no se conoce ningún tratamiento realmente eficaz para tratar la discinesia tardía. A pesar de esto, algunos estudios han descrito alguna mejora de la sintomatología de la discinesia tardía con la sustitución del tratamiento neuroléptico por clozapina. Otros tratamientos para discinesia tardía son el la actualidad de carácter experimental (vitamina E, amantadina, levodopa, selegilina).
	Distonia tardía	Relacionada con la discinesia tardía caracterizada por la aparición tardía de síntomas distónicos.	
	Acinesia hipertónica	Poco frecuente. Aparece con el tratamiento con antipsicóticos de alta potencia y se caracteriza por una elevada rigidez muscular y temblor que pueden llegar a simular un estado catatónico.	Se trata con agonistas dopaminérgicos (p. ej., amantadina).

Otros efectos adversos destacables de la medicación con neurolepticos son, tal y como se resume en la siguiente tabla:

Efectos adversos	Características
Síndrome maligno neuroleptico (NMS)	<p>Producida por un bloqueo generalizado e indiscriminado de los receptores D dopaminérgicos. Se presenta con rapidez (después de horas o días de iniciar el tratamiento) y afecta aproximadamente a un 0,5% de los pacientes tratados con neurolepticos, sobre todo con haloperidol. La mortalidad puede llegar a un 10%.</p> <p><b>Sintomatología central:</b> mutismo, estupor (estado de inconciencia parcial con ausencia de movimientos y falta de reacción a los estímulos), pérdidas temporales de conciencia.</p> <p><b>Sintomatología muscular:</b> hipertonia (rigidez) muscular generalizada (sobre todo cabeza y cuello), temblores, disfagia (dificultad para ingerir alimentos), dispnea (alteraciones en la respiración, dificultad de respirar).</p> <p><b>Sintomatología cardiovascular:</b> presión arterial inestable, taquicardia.</p> <p><b>Sintomatología vegetativa o autónoma:</b> hipertemia (&gt;38°C), sudoración excesiva, salivación excesiva, incontinencia urinaria.</p> <p><b>Hematología:</b> incremento de glóbulos blancos en sangre (leucopenia), incrementos de los niveles de la enzima creatina fosfocinasa.</p>
Síndrome deficitario neuroleptico	<p>A causa de la antagonización del receptor D en el SMC dopaminérgico y concretamente en la PFC, induciendo de esta manera un estado de hipofuncionalidad dopaminérgica frontal. El síndrome deficitario estaría caracterizado por la presencia de síntomas parecidos a los característicos de la sintomatología negativa y/o cognitiva (déficits de tipo afectivo, emotivo, social, de la voluntad, cognitivo, etc...). En caso de que el paciente presente ya sintomatología negativa o cognitiva, la medicación neuroleptica puede empeorarla.</p>
Sedación inespecífica	<p>Sedación excesiva y somnolencia. Debidos al bloqueo excesivo e indiscriminado de los receptores H<sub>1</sub> histaminérgicos, α<sub>1</sub>-adrenérgicos y de los receptores muscarínicos (M<sub>1</sub>) colinérgicos.</p>
Cardiovasculares	<p>Hipotensión postural, taquicardia, arritmias, etc. Debidos fundamentalmente al bloqueo de los receptores α<sub>1</sub>-adrenérgicos tanto centrales como periféricos.</p>
Efectos anticolinérgicos	<p>Producido por el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos tanto en un ámbito periférico como central. <b>Sintomatología periférica:</b> sequedad boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia. <b>Sintomatología central:</b> confusión, alteración del aprendizaje y la memoria, delirium.</p>
Efectos endocrinológicos/hiperprolactinemia	<p>La DA inhibe la secreción de prolactina por la hipófisis mediante su acción sobre los receptores D<sub>2</sub> en el sistema tuberoinfundibular. El bloqueo de este receptor resultará, pues, en un incremento de la secreción de prolactina. El incremento de los niveles plasmáticos de prolactina (hiperprolactinemia) comporta una disminución de estrógenos (mujeres) o de testosterona (hombres). Estas alteraciones hormonales pueden producir dismenorrea y amenorrea (alteraciones o ausencia de la menstruación y del ciclo ovulatorio), galactorrea (secreción anormal de leche), ginecomastia (incremento del volumen mamario en el hombre), hipogonadismo, infertilidad y disfunciones sexuales como impotencia.</p>
Otros	<p>Pueden aparecer casos puntuales e infrecuentes (p. ej., clorpromazina) de hepatotoxicidad y otros trastornos de tipo hepático (incremento de transaminasas, fosfatasa alcalinas y bilirrubina, ictericia). También se han descrito trastornos de tipo oftalmológico (retinopatía pigmentaria, p. ej., con las fenotiazinas) y dermatológico (fotosensibilidad, urticaria, dermatitis de contacto).</p>



## 2) Antipsicóticos atípicos

A pesar de su buen perfil terapéutico, estos compuestos no se encuentran libres de efectos adversos, de entre los que cabría destacar, por su gravedad los de afectación hematológica (p. ej., agranulocitosis).

No obstante, los nuevos antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, ziprasidona, olanzapina, etc.) no suelen mostrar efectos adversos de tipo hematológico y, aunque muestran una menor o incluso ausente propensión a inducir EPS, exhiben también, en menor o mayor grado de gravedad, una gran variedad de efectos adversos (tabla XII) debido a la acción de estos compuestos sobre un gran número de receptores. De entre éstos, destacaríamos la sedación inespecífica y somnolencia, aumento de peso y disfunciones metabólicas y sexuales debido a sus acciones sobre los receptores muscarínicos (p.e., el M3 está asociado a mayor riesgo de diabetes tipo II), H1 histaminérgicos (en la sedación inespecífica y en el aumento de peso fundamentalmente) y  $\alpha_1$ -adrenérgicos (también involucrados en el efecto sedante y alteraciones sexuales).

Debido a los graves efectos adversos asociados a la clozapina (p. ej., agranulocitosis), este fármaco está prácticamente restringido como último recurso en casos de pacientes con alta resistencia al tratamiento o en situaciones clínicas especiales (p. ej., para tratar casos de discinesia tardía o la psicosis en la enfermedad de Parkinson).

**Tabla XII.** Efectos adversos más frecuentemente asociados a la prescripción de antipsicóticos atípicos

Principales	Otros
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión de la médula ósea</li> <li>• Agranulocitosis -disminución o ausencia de leucocitos granulados (neutrófilos)</li> <li>• Incremento significativo del hambre y del peso</li> <li>• Sedación inespecífica</li> <li>• Disminución umbral convulsivante. Convulsiones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxicidad</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Sedación</li> <li>• Embotamiento, enturbamiento</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Insomnio</li> <li>• Agitación</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Vértigos y mareos</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Efectos anticolinérgicos</li> </ul>

\*\* Los efectos anticolinérgicos incluyen visión borrosa, hipertensión intraocular, somnolencia, sequedad de boca, taquicardia sinusal, constipación (estreñimiento), retención urinaria, trastornos de memoria, sedación.

A modo de resumen, en la tabla siguiente se comparan los distintos antipsicóticos atípicos con un neuroléptico prototipo (el haloperidol) según sus efectos adversos más habituales.

**Tabla XIV. Efectos adversos de algunos antipsicóticos comparados con los del haloperidol**

Efecto adverso	Haloperidol	Risperidona	Clozapina	Olanzapina	Sertindol	Quetiapina
EPS agudos	+++	+	+/0	+/0	+/0	+/0
EPS tardíos	+++	[?]	0	[?]	[?]	[?]
Convulsiones	0	+/0	+++	+/0	+/0	+/0
Agranulocitosis	0	+/0	+++	+/0	+/0	+/0
Ahogos	+	+	+++	++	+/0	++
Hipotensión	+	+	++	+	+	+
Mareos	+	+	++	+	+	+
Sequedad de boca	+	+/0	+	+	+/0	+
Estreñimiento	+	+	++	+	+/0	+
Aumento de peso	+	+	+++	+++	+	+

EPS agudos: sintomatología extrapiramidal que incluye (disonía, acatisia, seudoparkinsonismo); EPS tardíos: sintomatología extrapiramidal (discinesia tardía); [?]: datos contradictorios y no concluyentes.

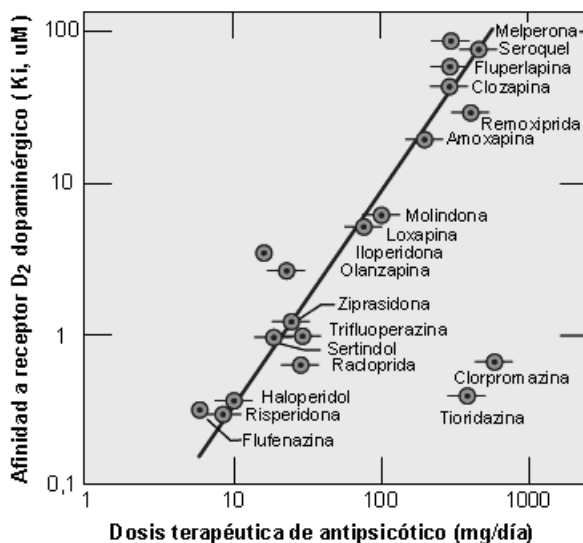
### 3.2.6. Tolerancia, dependencia y adicción

Los antipsicóticos muestran tolerancia a sus efectos sedantes, que suelen desarrollarse en un periodo de días a semanas. Los antipsicóticos no causan adicción, aunque pueden inducir cierta dependencia física que se manifiesta fundamentalmente en malestar y trastornos del sueño, y que puede durar hasta varios días después de la retirada repentina de la medicación.

### 3.2.7. Farmacodinámica: mecanismos de acción

El bloqueo de los receptores  $D_2$  postsinápticos está considerado como el más importante mecanismo neuroquímico para los efectos terapéuticos de los antipsicóticos, desde que ya a mediados de los años setenta del siglo XX se observó que la potencia terapéutica de los neurolépticos sobre los síntomas psicóticos correlacionaba directamente con la afinidad que estos compuestos exhibían sobre el receptor  $D_2$ .

Por lo tanto, en el momento de considerar los mecanismos por los cuales los antipsicóticos ejercen sus efectos debemos considerar de manera especial el sistema dopaminérgico, así como los distintos circuitos cerebrales de este neurotransmisor (podéis ver la figura y la tabla que hay a continuación). De este modo, los antipsicóticos en general, pero los neurolépticos de manera particular, interfieren la transmisión dopaminérgica en sus cinco vías principales. **a) Mesolímbica (SML):** el bloqueo de los receptores  $D_2$  en este sis-



**Figura 5.** Relación entre la potencia terapéutica de diferentes compuestos antipsicóticos y su afinidad por los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos.

tema (p. ej., *accumbens*) sería el responsable de la acción terapéutica sobre la sintomatología positiva de la esquizofrenia; **b) mesocortical (SMC)**: el aumento del tono dopaminérgico en esta vía (p. ej., PFC) se relacionaría con la eficacia sobre la sintomatología negativa. Por otro lado, el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en este sistema estaría asociado a algunos efectos adversos de los neurolepticos (acatisia y síndrome deficitario neuroleptico); **c) negroestriada (SNE)**: responsable de los EPS de los antipsicóticos; **d) tuberoinfundibular**: responsable del incremento de liberación de prolactina al disminuir la secreción de la hormona inhibidora de la liberación de prolactina; y **e) bulbar**: responsable de sus efectos antieméticos.

Generalmente, se acepta que el principal efecto terapéutico de los fármacos antipsicóticos, es decir, el alivio de la sintomatología psicótica aguda de tipo positivo, vendría de su capacidad para bloquear los receptores D<sub>2</sub> postsinápticos en el SML (núcleo *accumbens*). De hecho, se ha constatado repetidamente una relación positiva entre la potencia para bloquear dicho receptor y la eficacia clínica. Sin embargo, esta misma acción antagonista sobre los receptores D<sub>2</sub>, al no estar restringida al SML, sería también la responsable de los efectos adversos comúnmente observados con el tratamiento con neurolepticos (p. ej., EPS, hiperprolactinemia). De este modo, el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en las regiones de los ganglios basales y SNE sería responsable de los EPS, mientras que el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en el sistema tuberoinfundibular entre el hipotálamo y la glándula pituitaria sería responsable de sus efectos adversos de tipo endocrinológico. Asimismo, el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en la región postrema del bulbo raquídeo les confiere tam-

bién la efectividad como antieméticos al bloquear el centro del vómito localizado en esta región.

**Tabla XV.** Características de los principales circuitos cerebrales dopaminérgicos implicados en los efectos de los antipsicóticos

Sistema	Descripción	Función	Efectos clínicos de los antipsicóticos	
			Típicos	Atípicos
Mesolímbico	Sistema que comprende los circuitos entre el área tegmental ventral (VTA) en el encéfalo medio y el núcleo accumbens del sistema límbico	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Procesamiento de estímulos</li> <li>· Motivación</li> <li>· Refuerzo</li> <li>· Arousal</li> <li>· Aprendizaje y memoria</li> </ul>	Alivio sintomatología positiva*	Alivio sintomatología positiva*
Mesocortical	Sistema que comprende los circuitos entre el VTA en el encéfalo medio y los lóbulos frontales, singular y temporal de la corteza cerebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Cognición</li> <li>· Respuestas afectivas y al estrés</li> <li>· Sociabilidad</li> </ul>	Síndrome deficitario neuroléptico y acatisia*	Alivio sintomatología negativa**
Negroestriado	Sistema entre el núcleo de la sustancia negra al encéfalo medio y el núcleo caudado y putamen de los ganglios basales (estriado).	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sistema motor extrapiramidal</li> <li>· Control de movimientos</li> </ul>	EPS (trastornos motores extrapiramidales)*	----- ***
Tuberoinfundibular (tuberohipofítico)	Sistema entre el hipotálamo (núcleo arciforme) y el tallo infundibular en la eminencia media de la hipófisis anterior (glándula pituitaria)	Regulación de la secreción de prolactina	Efectos adversos endocrinológicos (hiperprolactinemia)*	----- ***
Bulbar	Área postrema del bulbo	Centro del vómito	Efectos antieméticos*	Efectos antieméticos*

\* Efecto causado por el bloqueo de los receptores  $D_2$  postsinápticos. \*\* Efecto causado por el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. \*\*\* Algunos antipsicóticos atípicos pueden también inducir EPS, así como incrementar los niveles plasmáticos de prolactina. No obstante, estos efectos tienen una menor incidencia y son siempre de menor magnitud en comparación con aquéllos de los antipsicóticos típicos o neurolépticos.

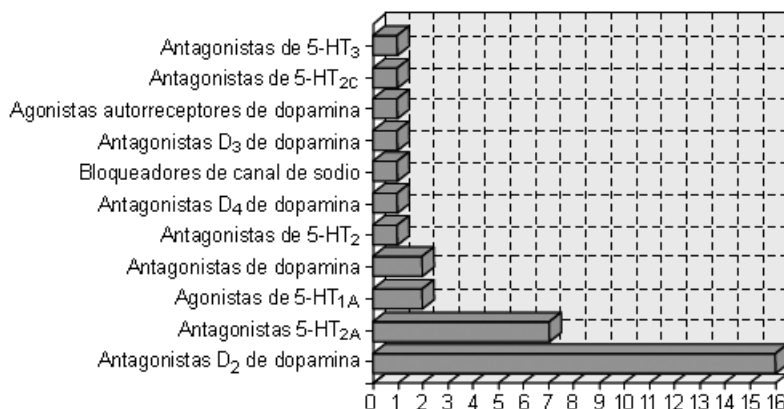
No obstante, y a pesar de que el bloqueo de los receptores  $D_2$  estaría estrechamente relacionado con la efectividad terapéutica de los antipsicóticos, el verdadero mecanismo por el cual los antipsicóticos ejercen su acción terapéutica es desconocido.

Recordemos que: a) los neurolépticos (potentes antagonistas  $D_2$ ) muestran una eficacia restringida sólo sobre los síntomas psicóticos positivos, b) hay una demora entre el inicio del tratamiento con antipsicóticos y los efectos terapéuticos y c) algunos de los antipsicóticos atípicos muestran una baja actividad sobre los receptores dopaminérgicos. Todos estos factores llevan a la idea de que la percepción de la esquizofrenia como una enfermedad consecuencia de una simple alteración dopaminérgica no es adecuada, por lo que la modulación de otros sistemas de neurotransmisión y/o de sus receptores puede contribuir y ampliar

los efectos terapéuticos sobre la enfermedad. De hecho, esto es lo que en realidad se observa con los antipsicóticos atípicos.

Por un lado, es evidente que el bloqueo agudo de los receptores dopaminérgicos no es suficiente para la actividad terapéutica. Probablemente, el bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos resultará en un ajuste de determinados circuitos cerebrales (p. ej., dopaminérgicos, serotoninérgicos, etc.) para adaptarse a la nueva situación, y será esta adaptación la que ejerza la acción terapéutica.

Por otro lado, la acción de los antipsicóticos, en general, no se restringe únicamente a los receptores dopaminérgicos. En efecto, los antipsicóticos exhiben una gran variedad de mecanismos de acción en el SNC, mediante los cuales se cree que ejercerían tanto sus efectos terapéuticos como algunos de sus efectos adversos.



**Figura 6.** Gráfico en el que se muestran la proporción de los principales mecanismos de acción que exhiben los fármacos actualmente comercializados para tratamiento de los trastornos psicóticos.

La acción sobre otros receptores no dopaminérgicos (muscarínicos,  $\alpha$ -adrenérgicos o H<sub>1</sub> histaminérgicos, fundamentalmente) sería la responsable a su vez de algunos de los efectos adversos de tipo vegetativo. Cabe destacar, sin embargo, que la acción sobre receptores no dopaminérgicos también podría ejercer una función terapéutica, ya sea contrarrestando los EPS producidos por el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> estriales (p. ej., muscarínicos, 5-HT<sub>2</sub>), como interviniendo en la efectividad contra la sintomatología esquizofrénica de tipo negativa (p. ej., 5-HT<sub>2A</sub>). De hecho, la acción sobre otros receptores no dopaminérgicos sería crucial para que el fármaco mostrase el perfil atípico característico de los antipsicóticos atípicos.

**Tabla XVI.** Efectos debidos a la acción sobre los distintos receptores sobre los que actúan los antipsicóticos

Receptor	Efectos terapéuticos	Efectos adversos
D <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de los síntomas positivos<sup>5</sup>.</li> <li>• Mejora de síntomas negativos (¿?)<sup>6</sup>.</li> <li>• Efectos antieméticos<sup>7</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos extrapiramidales (EPS)<sup>11</sup>.</li> <li>• Síndrome deficitario neuroléptico<sup>12</sup>.</li> <li>• Hiperprolactinemia<sup>13</sup>.</li> </ul>
M <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su aplicación podría mejorar la deficiencia cognitiva, así como reducir la incidencia de EPS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su bloqueo podría causar deterioro cognitivo.</li> </ul>
M <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su bloqueo está asociado a los efectos anticolinérgicos<sup>8</sup>.</li> <li>• Podría estar involucrado en el aumento de peso y en el riesgo de diabetes tipo II.</li> </ul>
M <sub>4</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su activación podría tener efectos terapéuticos de tipo antipsicótico.</li> <li>• Su bloqueo puede reducir la incidencia de EPS (estabilización del equilibrio DA/ACh)<sup>15</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos.</li> </ul>
5-HT <sub>1A</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría de los síntomas negativos.</li> <li>• Reducción EPS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos.</li> </ul>
5-HT <sub>2A</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de síntomas negativos<sup>9</sup>.</li> <li>• Reducción EPS<sup>10</sup>.</li> <li>• Alivio de la sintomatología depresiva y de la ansiedad asociadas a la esquizofrenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos.</li> </ul>

<sup>5</sup> El bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> postsinápticos en SML (p. ej., accumbens) reduciría la sintomatología positiva resultante de la sobreactivación anormal del sistema dopaminérgico en esta región cerebral.

<sup>6</sup> El bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> presinápticos en el SMC (p. ej., PFC) aumentaría la disponibilidad de DA en esta región cerebral, lo que sería efectivo para tratar la sintomatología negativa (sería el caso de las benzamidas sustituidas, como la amisulprida).

<sup>7</sup> Los efectos antieméticos de los antipsicóticos serían debidos al bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en el área postrema del bulbo (centro del vómito).

<sup>8</sup> Los efectos anticolinérgicos incluyen: visión borrosa, sequedad de boca, taquicardia sinusal, estreñimiento, retención urinaria, trastornos de memoria, sedación inespecífica, somnolencia.

<sup>9</sup> La mejoría de los síntomas negativos por el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y/o la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> está asociada al incremento de la disponibilidad de DA en la PFC.

<sup>10</sup> La reducción de EPS sería causada por el aumento de la disponibilidad de DA en estriado como resultado del bloqueo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> y/o la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

<sup>11</sup> Los EPS son debidos al bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en un ámbito de SNE. No obstante, no se descarta que la acción sobre el receptor D<sub>1</sub> que algunos de estos compuestos exhiben tenga también cierta importancia modulando la intensidad de estos efectos adversos.

<sup>12</sup> El síndrome deficitario neuroléptico sería debido a la antagonización del receptor D<sub>2</sub> en PFC, e induciría de este modo un estado de hipofuncionalidad dopaminérgica frontal (relacionada con los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia).

<sup>13</sup> Son debidos al bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en sistema tuberoinfundibular. Los efectos adversos endocrinológicos a causa del incremento plasmático de prolactina incluyen dismenorreas (irregularidades menstruales), ginecomastia (hipertrofia de las glándulas mamarias), galactorrea (secreción anormal de leche) en el hombre, disfunciones sexuales (impotencia) e infertilidad.

Receptor	Efectos terapéuticos	Efectos adversos
5-HT <sub>2C</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de síntomas negativos (¿?).</li> <li>• Reducción EPS (¿?).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de hambre y peso (¿?).</li> </ul>
H <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad para los déficits de tipo cognitivo de la esquizofrenia (¿?).</li> <li>• Sedación específica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos antihistamínicos<sup>14</sup>.</li> <li>• Aumento de hambre y peso.</li> </ul>
α <sub>1</sub> -adrenérgico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciación de la efectividad terapéutica que resulta de la antagonización del receptor D<sub>2</sub> (mayor efectividad sobre la sintomatología positiva).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos de carácter cardiovascular, hipotensión postural, mareo, taquicardia refleja, sedación inespecífica, somnolencia. También podrían tener alguna influencia en el aumento de peso.</li> </ul>
α <sub>2</sub> -adrenérgico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciación de la disponibilidad de DA en PFC (mayor efectividad sobre la sintomatología negativa).</li> <li>• Potenciación de la efectividad terapéutica que resulta de la antagonización del receptor D<sub>2</sub> (mayor efectividad sobre la sintomatología positiva).</li> <li>• Reducción de EPS.</li> <li>• Efectividad para los déficits de carácter cognitivo asociados a la esquizofrenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos.</li> </ul>
Sigma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad antipsicótica.</li> <li>• Efectividad para la esquizofrenia resistente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocidos.</li> </ul>
Canales Ca <sup>2+</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su bloqueo puede estar implicado en el NMS, así como en otros efectos adversos de carácter cardiovascular (arritmias) o sexual (inhibición de la eyaculación).</li> </ul>
Canales K <sup>+</sup> (hERG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su bloqueo se ha relacionado sobre todo con efectos adversos de carácter cardiovascular (p. ej., arritmias).</li> </ul>
Mecanismo no identificado	[¿?]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológicos (agranulocitosis).</li> <li>• Gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos).</li> <li>• SNC (convulsiones, depresión).</li> <li>• Visuales (retinopatía pigmentaria (p. ej., tioridazina).</li> <li>• Dermatológicos (descoloración, fotosensibilidad).</li> <li>• Inmunológicos (reacciones alérgicas).</li> </ul>

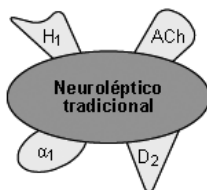
<sup>14)</sup> Los efectos antihistamínicos incluyen: efectos depresores centrales, sedación inespecífica, somnolencia, hipotensión.

<sup>15)</sup> Su acción antagonista sobre los receptores muscarínicos de la ACh induciría los efectos adversos de tipo anticolinérgico.

No obstante, esta misma acción podría compensar en parte los EPS producidos por el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en un ámbito negroestriado debido a la relación recíproca entre DA y ACh que se establece en un ámbito negroestriado.

### 1) Antipsicóticos típicos o neurolépticos

El principal mecanismo de acción de los antipsicóticos convencionales (neurolépticos) es el bloqueo de los receptores  $D_2$  dopaminérgicos. La antagonización postsináptica del receptor  $D_2$  en el SML se relacionaría con la efectividad hacia los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que el bloqueo indiscriminado del receptor  $D_2$  sería el causante de los efectos adversos de los neurolépticos (p. ej., EPS, síndrome deficitario, NMS, hiperprolactinemia). Asimismo, el bloqueo de los receptores  $D_2$  postsinápticos en áreas corticales y del SMC podría empeorar la sintomatología negativa y la afectación cognitiva asociada a la esquizofrenia. Además de su afinidad sobre los receptores  $D_2$ , los neurolépticos suelen mostrar afinidad en menor o mayor medida sobre los receptores colinérgicos muscarínicos, los  $H_1$  histaminérgicos y los  $\alpha_1$ -adrenérgicos (ver figura). La actividad sobre estos receptores podría explicar, tal y como hemos visto, algunos de los efectos adversos de los neurolépticos, así como su diferente propensión a inducir EPS.



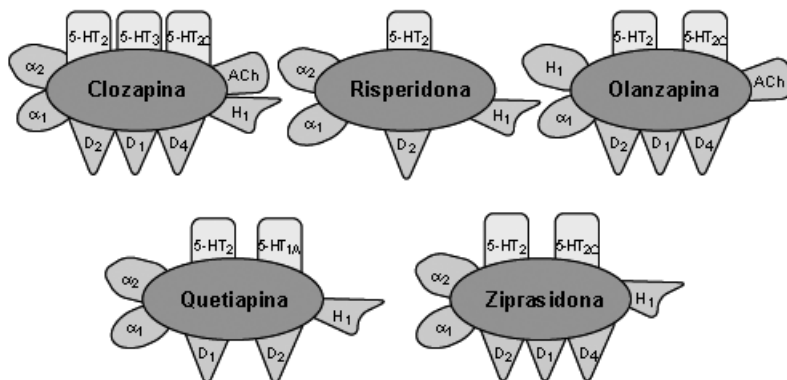
**Figura 7.** Perfil farmacológico en función de la afinidad por diferentes receptores exhibida por los neurolépticos o antipsicóticos convencionales.

### 2) Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos se diferencian de los neurolépticos en un ámbito neuroquímico por actuar sobre una gran variedad de receptores, tanto dopaminérgicos como no dopaminérgicos. La acción sobre distintos receptores les conferiría el perfil atípico que los caracterizaría: amplia efectividad antipsicótica (sobre síntomas positivos y negativos) con una menor propensión a EPS. A diferencia de los neurolépticos, los antipsicóticos atípicos actúan sobre una mayor variedad de receptores, entre los cuales cabe destacar los receptores  $5HT_{2A}$  serotoninérgicos. Si los neurolépticos actuaban básicamente bloqueando los receptores  $D_2$ , los antipsicóticos atípicos ejercerían su acción terapéutica mediante su acción también sobre otros receptores diferentes al  $D_2$ . Por este motivo, y al contrario de los neurolépticos, los antipsicóticos atípicos suelen mostrar diferentes perfiles farmacológicos debido a la variedad de receptores sobre los que actúan y que puede variar entre diferentes compuestos, lo que explicaría la gran variabilidad que se observa entre este tipo de antipsicóticos, tanto en lo que respecta a su eficacia como a sus efectos adversos.

De esta manera, los antipsicóticos atípicos, además de ser antagonistas del  $D_2$ , suelen mostrar una efectividad igual o mayor sobre otro tipo de receptores no dopaminérgicos, fundamentalmente sobre el  $5-HT_{2A}$  serotoninérgico, lo cual se cree que es crucial para





**Figura 8.** Variabilidad de los perfiles farmacológicos de diferentes antipsicóticos atípicos en función de la afinidad que éstos muestran por distintos receptores.

proporcionar el perfil atípico característico de estos compuestos. De hecho, se cree que el perfil atípico (efectividad para la sintomatología tanto positiva como negativa con baja o ausente EPS) sería producto de una acción restringida sobre aquellos receptores  $D_2$  localizados en el SML concomitante al bloqueo de otros receptores no dopaminérgicos tales como los  $5\text{-HT}_{2A}$  en PFC y en SNE.

#### Efectividad dual sobre $D_2$ y $5\text{-HT}_{2A}$

Tanto su efectividad para la sintomatología negativa como su menor incidencia de EPS podría explicarse parcialmente por su efectividad dual sobre los receptores  $D_2$  y  $5\text{-HT}_{2A}$ . Aunque el mecanismo exacto es desconocido, se cree que su efectividad para la sintomatología negativa vendría dada por su capacidad de bloquear los receptores  $5\text{-HT}_{2A}$ . En estado basal, estos receptores ejercen una acción inhibitoria sobre la liberación de DA en los sistemas SMCL y SNE. El bloqueo de éstos produciría, pues, un incremento de la actividad dopaminérgica en la PFC, al tiempo que contrarrestaría los efectos inhibitorios  $D_2$  en el SNE. Recordemos que la sintomatología positiva se cree que está asociada con una sobreactivación dopaminérgica subcortical en un ámbito mesolímbico (p. ej., núcleo accumbens), mientras que, por el contrario, la sintomatología negativa se ha relacionado fundamentalmente con una reducción de la actividad dopaminérgica en un ámbito cortical (PFC). Por otro lado, debemos tener en cuenta que, en general, la 5-HT ejercería una acción inhibitoria sobre la transmisión dopaminérgica en un ámbito de ganglios basales y de PFC, por lo que una reducción de la actividad serotoninérgica se asocia con un incremento de aquella dopaminérgica. Si consideramos todo lo anterior, el perfil atípico de los nuevos antipsicóticos se ha relacionado, por un lado, con su capacidad para incrementar los niveles de DA extracelulares en la corteza frontal mediante una acción antagonista preferente sobre los receptores  $5\text{-HT}_{2A}$  serotoninérgicos. El bloqueo del receptor  $5\text{-HT}_{2A}$  resultaría en un aumento de los niveles prefrontales de DA (lo cual estaría asociado con su efectividad hacia los síntomas negativos), y esto revertiría también en la normalización de la sobreactivación

dopaminérgica en el SML (responsable de la sintomatología positiva). Por otro lado, el bloqueo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> aumentaría los niveles de DA en estriado, lo que en cierta medida contrarrestaría los probables EPS que resultarían del bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en esta región. De hecho, una relación D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> a favor del receptor serotoninérgico de un antipsicótico se ha asociado con un perfil atípico. De este modo, si se considera la afinidad para uno y otro receptor (pKi), relaciones con cocientes <1 serían predictoras de un perfil atípico mientras que relaciones con cocientes >1 lo serían de un perfil típico. No obstante, la relación D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> podría ser sólo relevante en lo que respecta a predecir el riesgo de EPS, y no a su efectividad terapéutica, por lo que se ha sugerido que la acción terapéutica en respuesta al bloqueo 5-HT<sub>2A</sub> dependería de la existencia de una sobreactivación serotoninérgica previa y concomitante a la esquizofrenia. Por otro lado, debido al papel que juegan otros receptores en los cuales estos compuestos actúan, esta relación sería puramente orientativa y, ni mucho menos, definitiva. De esta manera, por ejemplo, la acción sobre receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, así como otros serotoninérgicos como el 5-HT<sub>1A</sub>, el 5-HT<sub>2C</sub>, el 5-HT<sub>6</sub> y el 5-HT<sub>7</sub> tendría también importancia en el perfil de atípico de los antipsicóticos. La actividad antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de los antipsicóticos atípicos explicaría igualmente los menores efectos sobre los niveles de prolactina de estos compuestos. La DA ejerce una acción inhibitoria sobre la liberación de prolactina en un ámbito de sistema tuberoinfundibular a través de los receptores D<sub>2</sub>. Por este motivo, el bloqueo de estos receptores por los antipsicóticos resulta en un incremento de liberación de la prolactina. Sin embargo, la 5-HT favorece la liberación de prolactina mediante su acción sobre el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Por lo tanto, el bloqueo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> podría contrarrestar en parte los efectos del bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>.

### 3.2.8. Farmacocinética

- **Absorción.** La biodisponibilidad oral de estos antipsicóticos es relativamente buena. En general, la absorción de prácticamente todos los antipsicóticos es rápida, y se aprecian efectos clínicos entre los treinta y sesenta minutos después de la administración oral. Los picos máximos plasmáticos (C<sub>máx</sub>) se registran a las dos-cuatro horas (T<sub>máx</sub>).
- **Distribución.** Los antipsicóticos muestran una elevada liposolubilidad, lo cual se refleja en unos grandes volúmenes de distribución (V<sub>d</sub>). Su elevada liposolubilidad hace que estos compuestos se acumulen fundamentalmente en tejido adiposo y depósitos grasos, desde donde son liberados lentamente. Por este motivo, la vida media plasmática (t<sub>1/2</sub>) suele ser larga. Asimismo, su elevada liposolubilidad posibilita su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) con relativa facilidad, aunque esto también posibilita su paso a través de la placenta y la leche materna. A pesar de todo, la mayoría de los antipsicóticos se unen con gran afinidad por las proteínas plasmáticas (PP) ( $\geq 90\%$ ), por lo que sólo una fracción <10% es realmente activa.

- **Metabolismo y eliminación.** Los fármacos antipsicóticos son básicamente metabolizados por oxidación microsomal (citocromos P450) y conjugación en el hígado. Los antipsicóticos sufren una extensa metabolización oxidativa en el hígado básicamente por el sistema enzimático hepático del citocromo p450, fundamentalmente CYP2D6 (p. ej., haloperidol, clorpromazina, risperidona, olanzapina), CYP1A2 (p. ej., clozapina, olanzapina) y CYP3A4 (p. ej., quetiapina, clozapina, sertindol, ziprasidona).

### Sistema enzimático de los citocromos P450

El sistema enzimático de los citocromos P450 está involucrado en el metabolismo de gran parte de los compuestos exógenos (p. ej., fármacos). Esto hará, tal y como veremos más adelante, que los antipsicóticos metabolizados por estas enzimas sean muy susceptibles de interactuar con otros compuestos que interactúan también con estas enzimas, ya sea inhibiéndolas (p. ej., SSRI, zumo de uva, antivirales, antibióticos), potenciándolas (p. ej., carbamacepina, cafeína, rifampina, humo del cigarrillo,) o compitiendo como otros sustratos (p. ej., codeína, cafeína, teofilina, desipramina, fluoxetina, metadona, paroxetina, morfina, anfetaminas).

La vida media de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) es muy variable entre los diferentes grupos de antipsicóticos, y oscila desde las 7-30 horas para las fenotiazinas a las más de 200 horas para la pimozida, pasando por las 12-54 horas del haloperidol y las 4-12 horas de la loxapina o la clozapina. No obstante, se debe tener en cuenta que el metabolismo de algunos antipsicóticos puede generar la aparición de metabolitos activos. Estos metabolitos activos, algunos con una  $t_{1/2}$  mayor que la del propio compuesto original, pueden tener importantes implicaciones terapéuticas o, por el contrario, tóxicas.

**Tabla XVII.** Farmacocinética de algunos antipsicóticos típicos

Compuesto	Biodisponibilidad oral (%)	T <sub>máx</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Unión PP (%)	V <sub>d</sub> (L/KG)	Metabolitos activos
Clorpromazina	10-66	1-3	8-35	90-98	7-20	Sí
Flufenazina	20-50	1-2	14-24	90-95	220	Sí
Haloperidol	40-70	3-6	12-36	92	10-35	No
Perfenazina	25	1-2	8-21	90-95	10-35	nd
Pimozida	<50	8	30-50	99	nd	nd
Sulpirida	33	Muy variable	5-8	nd	7	nd
Tioridazina	25-33	3	9-30	96-99	17	Sí*
Tiotixeno	50	1-2	10-30	90-95	nd	nd

T<sub>máx</sub>: tiempo transcurrido para alcanzar la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>); t<sub>1/2</sub>: tiempo de vida media plasmática; PP: unión a proteínas plasmáticas; V<sub>d</sub>: volumen de distribución;

\* mesoridazina metabolito de la tioridazina; nd: dato no disponible.

**Tabla XVIII.** Farmacocinética de algunos antipsicóticos atípicos

Compuesto	Biodisponibilidad oral (%)	T <sub>máx</sub> (h) media	t <sub>1/2</sub> (h)	Unión PP (%)	V <sub>d</sub> (L/KG)	Metabolitos activos
Clozapina	55	3-4	11-105 [16]	>90	2-5	Sí
Risperidona	66-80	1-1.5	3-24 [35]	90	1-1.5	Sí*
Olanzapina	>57	5-6	20-70 [30]	93	10-20	Sí
Sertindole	74	10	20-200	>99	nd	nd
Quetiapina	9	1-2	3-9	83	10	No
Ziprasidona	60	5-6	4-10	>99	2	No

T<sub>máx</sub>: tiempo transcurrido para alcanzar la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>); t<sub>1/2</sub>: tiempo de vida media plasmática; PP: unión a proteínas plasmáticas; V<sub>d</sub>: volumen de distribución; 9-OH-risperidona; nd: dato no disponible.

- **Excreción.** Después de la oxidación o conjugación, los metabolitos resultantes o el mismo compuesto son excretados de manera primordial por la orina y, en menor proporción, por vía biliar.

### 3.2.9. Interacciones farmacológicas

La mayor parte de las interacciones farmacológicas de los neurolépticos con otros compuestos son de tipo farmacodinámico. En la mayoría de los casos son de tipo aditivo para los efectos sedantes, anticolinérgicos o cardiovasculares con fármacos con acción similar. Debido a que la mayor parte de los antipsicóticos son metabolizados mediante el sistema enzimático citocromo p450 (CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4, fundamentalmente), todo compuesto con actividad inhibitoria sobre estas enzimas (p. ej., inhibidores del CYP2D6 son muchos SRRI como la fluoxetina y la paroxetina, así como el ritonavir y la quinidina) podría potencialmente modificar la farmacocinética de aquellos antipsicóticos metabolizados por estas enzimas y, de este modo, alterar sus efectos. También hay que considerar que algunos antipsicóticos, además de sustratos, pueden actuar como inhibidores de estos sistemas. Por ejemplo, el haloperidol y la flufenazina son inhibidores del CYP2D6. Debido a que estas vías metabólicas son compartidas por muchos otros tipos de compuestos (p. ej., SSRI con CYP2D6), la administración conjunta con otros fármacos que compartan una vía metabólica concreta puede producir fácilmente interacciones de tipo "competitivo" e inhibir mutuamente sus metabolismos y, por lo tanto, interferir en sus efectos de manera recíproca.

Puesto que la actividad anticolinérgica de los antipsicóticos podría asociarse con una disminución de los EPS de los neurolépticos, en alguna ocasión la utilización de fármacos anticolinérgicos puede ser de utilidad para el tratamiento de los EPS. No obstante, la acción anticolinérgica de éstos puede añadirse a la acción anticolinérgica de los antipsicóticos, con

el riesgo de que emerjan efectos anticolinérgicos indeseables (p. ej., paralización del íleon o psicosis confusional tóxica).

La utilización de antipsicóticos con depresores del SNC (p. ej., etanol, analgésicos opioides, benzodiazepinas, barbitúricos) incrementa el riesgo de efectos depresores (p. ej., ahogo, hipnosis).

Un incremento de EPS de las fenotiazinas puede aparecer con el consumo combinado con fluoxetina, al igual que con la administración conjunta de sales de litio y haloperidol. Asimismo, debido a la acción inhibitoria de la fluoxetina sobre una de las principales enzimas que metabolizan la clozapina, el CYP2D6, la administración simultánea de clozapina y fluoxetina puede resultar en un incremento de las concentraciones plasmáticas de clozapina.

La combinación de fenotiazinas y antihipertensivos con acción en SNC (antagonistas  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ -adrenérgicos) puede resultar en un efecto hipotensivo aditivo.

### 3.2.10. Causas de la ineficacia del tratamiento farmacológico

Los pacientes esquizofrénicos bajo tratamiento antipsicótico pueden mostrar una respuesta terapéutica reducida que puede ser debida a diferentes factores: intolerancia a la medicación, dosificación inapropiada, que la enfermedad exhiba una verdadera resistencia al tratamiento farmacológico o el incumplimiento terapéutico.

Si los problemas de tolerancia, dosificación y resistencia al tratamiento suelen solucionarse con la sustitución del fármaco o con la prescripción de la dosis correcta, el problema del incumplimiento terapéutico debe considerarse de manera especial por su alta incidencia, y por las graves consecuencias que supone tanto en un ámbito personal como clínico y social.

**Tabla XIX.** Algunas interacciones farmacológicas entre antipsicóticos y otro tipo de fármacos

Compuesto	Efecto clínico de la interacción	Mecanismo de la interacción
Antiácidos	• Reducción de la eficacia antipsicótica.	• Reducción de absorción en un ámbito gastrointestinal.
Anticoagulantesorales	• Incremento de la actividad anticoagulante.	• Interacción farmacocinética (p. ej., inhibición CYP).
Antidepresivos	• <b>SSRI*</b> • Incremento mutuo de niveles plasmáticos.	• Interacción farmacocinética (p. ej., inhibición CYP2D6).
Antidepressivostricíclicos	• Incremento mutuo de niveles plasmáticos. • Se pueden incrementar los efectos de tipo anticolinérgico.	• Interacción farmacocinética (interferencia). • Efecto aditivo.

Compuesto	Efecto clínico de la interacción	Mecanismo de la interacción
Anticolinérgicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación anticolinérgica aditiva.</li> <li>• Reducen los niveles plasmáticos de antipsicóticos.</li> <li>• Pueden incrementar el riesgo de discinesia tardía.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto aditivo (receptores muscarínicos).</li> <li>• No se conocen con precisión (podrían disminuir la absorción gástrica de los antipsicóticos, debido a la reducción de la motilidad estomacal inducida por los anticolinérgicos).</li> </ul>
Antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos variables. Riesgo de hipotensión exacerbada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos aditivos (antagonización receptores adrenérgicos).</li> </ul>
Benzodiacepinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden producir depresión respiratoria en combinación con la clozapina.</li> <li>• El alprazolam puede incrementar niveles plasmáticos de flufenazina y haloperidol.</li> <li>• Pueden aumentar la eficacia del tratamiento con antipsicóticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos aditivos.</li> <li>• Interacción farmacocinética.</li> </ul>
Barbitúricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducen los niveles plasmáticos de antipsicóticos.</li> <li>• Efectos sedantes aditivos.</li> <li>• Hipotensión y confusión exacerbadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción farmacocinética (inducción CYP).</li> <li>• Efecto aditivo (depresores SNC).</li> </ul>
Etanol y otros depresores del SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos sedantes aumentados.</li> <li>• Hipotensión y confusión exacerbadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos aditivos depresores SNC.</li> </ul>
Anfetaminas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutralización efectos antipsicóticos</li> <li>• Pueden empeorar los síntomas psicóticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción farmacocinética (p. ej., inhibición CYP2D6).</li> <li>• Antagonismo de los efectos bloqueantes D<sub>2</sub>.</li> </ul>
Caféyté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución efectos de los antipsicóticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la absorción gástrica por su acción antiácida.</li> </ul>
Litio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenciación de los EPS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocido.</li> </ul>
Anticonvulsivantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la eficacia de los anticonvulsivantes.</li> <li>• Incremento del riesgo de convulsiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los antipsicóticos pueden disminuir el umbral convulsivante (provoca susceptibilidad a crisis epilépticas).</li> </ul>
Beta-bloqueantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementos plasmáticos de los dos.</li> <li>• Incremento de efectos hipotensivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción farmacocinética.</li> <li>• Efectos aditivos antagonismo (<math>\alpha</math>1 y <math>\beta</math>).</li> </ul>
Fenitoína	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la eficacia antipsicótica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción farmacocinética (inducción CYP3A4– CY1A2).</li> </ul>
Carbamacepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la eficacia antipsicótica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción farmacocinética (inducción CYP3A4– CY1A2).</li> </ul>
Disulfiram	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementos plasmáticos de antipsicóticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción farmacocinética: reducción metabolismo.</li> </ul>

\*SSRI: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT).

### *Incumplimiento terapéutico*

El cumplimiento terapéutico del tratamiento con antipsicóticos constituye uno de los grandes retos para el control de los pacientes esquizofrénicos. La tasa de abandono del tratamiento farmacológico se sitúa entre el 40% y el 75% para el primer y segundo año, respectivamente.

La falta de conciencia de la propia enfermedad, así como de la importancia del tratamiento farmacológico, junto con una falta de apoyo social y familiar, serían las causas más comunes en el incumplimiento del tratamiento por pacientes esquizofrénicos. A esto habría que añadir los factores relacionados con el propio tratamiento farmacológico, sobre todo cuando se hace referencia a los neurolépticos. Los efectos adversos, fundamentalmente aquéllos de tipo EPS y sedantes, son la principal razón para que el paciente abandone el tratamiento. La sustitución del antipsicótico por alguno con un perfil adverso más favorable, una vez controlados los síntomas psicóticos, parece lo más recomendable en estos casos.

En este sentido, la eficacia mostrada por los antipsicóticos atípicos de última generación sobre la sintomatología negativa y la afectación cognitiva, junto con su menor propensión a inducir efectos adversos, hace que el tratamiento con estos fármacos proporcione una mejor calidad de vida. Un mejor estado general revierte positivamente en un mejor cumplimiento terapéutico y en una menor propensión a las recaídas, lo que a su vez proporciona una mejor evolución clínica y un pronóstico más favorable de la enfermedad.

## **4. Estrategias futuras en el diseño de fármacos antipsicóticos**

Aparte de aquellas aproximaciones farmacológicas derivadas de la implicación de los distintos sistemas de neurotransmisión comentados hasta ahora, otras dianas terapéuticas han llamado la atención, ya sea por su posible implicación en la patofisiología de los trastornos psicóticos y de la esquizofrenia o bien por su efectividad en algunos aspectos concretos de este tipo de desórdenes.

### **4.1. Agentes dopaminérgicos**

Aparte de aquéllos con acción  $D_2$ , se están empezando a considerar agentes con acciones específicas o predominantes sobre los receptores  $D_1$ ,  $D_3$  y  $D_4$ . Por ejemplo, debido a que el receptor  $D_3$  muestra una farmacología similar a la del receptor  $D_2$  pero, a diferencia de éste, se encuentra preferentemente localizado en áreas del sistema límbico en contraposición a otras regiones como el estriado o la hipófisis, el receptor  $D_3$  es un objetivo

atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos antipsicóticos con pocos efectos adversos de tipo EPS o endocrinológico. Por otro lado, el receptor D4 está recibiendo especial atención desde que se comprobó que la clozapina muestra una gran afinidad hacia éste. Sin embargo, los estudios clínicos realizados hasta ahora (mayo del 2003) con antagonistas selectivos de este receptor (p. ej., MDL-100907) han sido decepcionantes.

## 4.2. Antagonistas de los receptores NK<sub>3</sub> taquiquinínicos

La familia de las taquiquininas comprende un conjunto de péptidos con similares características provenientes de dos genes preprotaquiquinínicos. En este grupo se incluye la sustancia P, las neuroquininas A y B y el neuropéptido K. Todos éstos están presentes en el SNC y sus efectos vendrían mediados por tres subtipos de receptores: NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> y NK<sub>3</sub>, donde respectivamente muestran preferencia la sustancia P (NK<sub>1</sub>), la neuroquinina A (NK<sub>2</sub>) y la neuroquinina B (NK<sub>3</sub>). Regiones sustancialmente dopaminérgicas tales como la sustancia negra o el VTA presentan también gran número de receptores NK<sub>3</sub>, cuya activación favorecería la liberación de DA.

## 4.3. Agentes serotoninérgicos

Aparte de aquellos que actúan como antagonistas 5-HT<sub>2A</sub>, se están probando otros agentes con diferentes acciones sobre el sistema serotoninérgico, de los cuales destacaremos los que actúan sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. En este sentido, actualmente existen en el mercado un par de antipsicóticos caracterizados por su acción agonista sobre el receptor 5-HT<sub>1A</sub> (el aripiprazol, un agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>; y la tandospirona, un agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub>) y se está investigando activamente en el desarrollo de nuevos fármacos basados en el mismo mecanismo de acción: el sarizotán, el bufeprunox y el SLV-313; todos éstos con una acción agonista parcial sobre el 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista sobre el D<sub>2</sub>.

## 4.4. Agentes glutamatérgicos

La potenciación de la transmisión glutamatérgica mediante la administración de agonistas o agonistas parciales sobre el sitio de la glicina del receptor NMDA representa una de las aproximaciones más prometedoras en el campo de los antipsicóticos. Ya hemos comentado anteriormente cómo la modulación alostérica positiva del receptor NMDA mediante la activación de su lugar por la glicina puede ejercer efectos terapéuticos en la esquizofrenia. En este sentido, se ha observado cómo el tratamiento, ya sea con glicina,



con D-serina, o con un análogo de este último, la cicloserina, sería eficaz para aliviar de manera general la sintomatología esquizofrénica. Por otro lado, agentes que actúen sobre los receptores tanto NMDA como AMPA y kainato serían potencialmente útiles para intervenir en las primeras etapas de la enfermedad.

#### 4.5. Moduladores de los receptores sigma ( $\sigma$ )

Hasta el momento, se han identificado y farmacológicamente caracterizado dos subtipos de receptores sigma: el  $\sigma_1$  y el  $\sigma_2$ . Los dos han sido localizados tanto en la periferia como en el SNC, por lo que han sido involucrados, aunque siempre de manera imprecisa, en la etiología de varios tipos de patologías tanto del SNC (p. ej., psicosis, ansiedad, depresión, epilepsia) como periféricas (p. ej., gastrointestinal, cardiovascular).

De entrada hay que destacar que, aunque el término *receptor sigma* ( $\sigma$ ) es aceptado y ampliamente utilizado como tal, hasta ahora no se ha detectado ningún ligando endógeno para este receptor, por lo que estrictamente hablando el término *receptor* no sería el más adecuado para denominarlos.

En los últimos años, los receptores sigma han sido objeto de atención como una probable diana terapéutica en el desarrollo de fármacos antipsicóticos. La implicación del receptor sigma en la patofisiología de la esquizofrenia se basa fundamentalmente en los hechos siguientes:

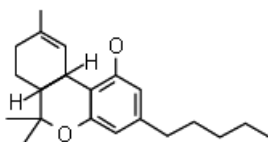
- Compuestos con acción agonista sobre los receptores  $\sigma_1$  (p. ej., (+)SKF-10047) inducen efectos de tipo psicótico (psicotomiméticos).
- Muchos de los antipsicóticos más eficaces (p. ej., haloperidol, remoxiprida) muestran gran afinidad hacia los receptores sigma cerebrales.
- Los receptores sigma se han localizado en estructuras en el sistema límbico y de la corteza cerebral estrechamente relacionadas con la esquizofrenia; y aunque en menor medida, también en el estriado.
- El receptor sigma podría estar involucrado en la modulación de la respuesta neuronal mediada por sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos, los dos estrechamente relacionados en la patofisiología de la enfermedad.

En este sentido, se han desarrollado varios compuestos con una actividad antagonista predominante sobre receptores sigma que, tanto en modelos animales como en ensayos preliminares en humanos, han exhibido efectos antipsicóticos con pocos EPS. No obstante, los resultados clínicos, en general decepcionantes, de la mayor parte de éstos no han permitido su desarrollo hasta el final.

## 4.6. Moduladores del sistema cannabinoide

La implicación del sistema cannabinoide en la patofisiología de la esquizofrenia se basa fundamentalmente en el hecho de que el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (dronabinol) –el principio activo de la marihuana– puede producir también síntomas de tipo psicótico, probablemente por su acción agonista sobre los receptores cannabinoides.

Concretamente, un antagonista de los receptores  $CB_1$  cannabinoides, el rimonabant, reduce la actividad dopaminérgica en un ámbito mesolímbico en animales, lo que le conferiría *a priori* cierto potencial como fármaco antipsicótico.



Estructura química de la dronabinol ( $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol).

## 4.7. Otros

Otros compuestos con distintos mecanismos de acción a los comentados hasta ahora están siendo también considerados como antipsicóticos potenciales, aunque no existen agentes específicos desarrollados para esta indicación.

### 4.7.1. Agentes colinérgicos

Se ha comprobado que la administración de antagonistas selectivos muscarínicos (biperideno) sería eficaz sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia. No obstante, aumentarían la sintomatología positiva. Por otro lado, después de comprobar la utilidad de agentes agonistas nicotínicos (p. ej., nicotina) sobre algunos aspectos de la esquizofrenia (p. ej., déficits cognitivos), se está estudiando la posibilidad de desarrollar compuestos con acciones específicas sobre algunos de los receptores  $\alpha$ -nicotínicos para el tratamiento de aspectos determinados de la esquizofrenia.

### 4.7.2. Inhibidores COMT

La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) es una de las encargadas de degradar la dopamina una vez secretada en el espacio sináptico. Ya vimos cómo los estudios en genética implicaban el gen que codifica para la COMT en la esquizofrenia. Se cree que los efectos de un alelo defectuoso de esta enzima, aunque modestos, podrían incrementar la sus-

ceptibilidad a factores de tipo ambiental, así como amplificar el efecto de otros genes defectuosos, por lo que se está considerando probar compuestos inhibidores de la COMT como medicación coadyuvante a la medicación antipsicótica, sobre todo para mejorar los déficits cognitivos de pacientes esquizofrénicos que presenten la versión alterada del gen COMT (variante *val*).

### **4.7.3. Histamina y prostaglandinas**

Hay algunas evidencias que sugieren la implicación de la histamina en la patofisiología de la esquizofrenia. Por ejemplo, algunos de los déficits atencionales que muestran los esquizofrénicos podrían ser la consecuencia de un desequilibrio entre los sistemas histaminérgico y dopaminérgico en los circuitos entre el hipocampo y el núcleo *accumbens*. Por otro lado, se inducen aumentos de los niveles de DA bien con la disminución de la densidad de receptores histaminérgicos o bien aumentando la degradación de la histamina, lo que lleva a sugerir que las alteraciones del sistema dopaminérgico típicas de la enfermedad podrían estar relacionadas con un desequilibrio en el sistema histaminérgico. También se ha observado un papel similar de la prostaglandina PGE<sub>1</sub>.

## **5. Modelos animales para la evaluación de fármacos antipsicóticos**

La principal dificultad en el diseño y evaluación de fármacos antipsicóticos reside en que, por un lado, no se conocen con precisión las causas en un ámbito molecular de la enfermedad y, por otro, y como consecuencia de lo anterior, en una ausencia de modelos animales realmente válidos y fiables. Sin embargo, sí que se puede decir que algunos de los modelos utilizados tienen cierta validez predictiva.

Los modelos animales más extensamente usados en la investigación de fármacos antipsicóticos utilizan fundamentalmente a roedores como animales de experimentación (ratas y ratones), y se basan en las propiedades psicotomiméticas que algunos compuestos exhiben en humanos. Por este motivo, se asume que la administración de estos mismos compuestos en animales provocará un estado en el animal que correlacionará en mayor o menor medida con un estado psicótico en humanos.

Tal y como hemos visto a lo largo de este capítulo, una gran variedad de compuestos psicotomiméticos actúan fundamentalmente sobre los sistemas dopaminérgicos (p. ej., anfetamina, metilfenidato, apomorfina), serotoninérgico (p. ej., quipazina, DOI, LSD) o glutamatérgico (p. ej., PCP, ketamina, dizocilpina), entre otros. Por lo tanto, y puesto que el modo de acción de estos compuestos y, por lo tanto, su perfil farmacológico difieren considera-

blemente, no está claro en qué grado estos compuestos pueden realmente imitar o simular un estado esquizofrénico.

En animales, la administración de compuestos psicomiméticos se traduce en la alteración de diferentes tipos de conductas. La inhibición de la alteración conductual por el fármaco en evaluación reflejará la posibilidad de que este fármaco exhiba actividad antipsicótica también en humanos.

Los modelos animales de psicosis y esquizofrenia pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Modelos para evaluar la efectividad terapéutica.
- Modelos para evaluar la susceptibilidad a causar efectos adversos.

Comparando la eficacia de un fármaco en modelos de efectividad antipsicótica con aquella para inducir efectos adversos, se obtiene el índice de selectividad antipsicótica, que reflejaría su actividad antipsicótica real, así como el perfil antipsicótico típico o atípico en función de su propensión a causar o no efectos EPS.

Por ejemplo, el índice resultante de dividir la eficacia de un fármaco en una prueba de actividad antipsicótica (p. ej., ED<sub>50</sub> en la inhibición de la actividad locomotora inducida por amfetamina, lo que reflejaría la capacidad de bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en el SML) y la capacidad de inducción de catalepsia (una medida relacionada con el bloqueo del receptor D<sub>2</sub> en un ámbito del SNE y, por lo tanto, de la capacidad de inducción de EPS) proporciona una medida de la selectividad del fármaco en el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en un ámbito del sistema límbico y, por lo tanto, de su selectividad como agente antipsicótico. En este caso, la relación deseable debería ser del tipo:

$$ED_{50}[\text{motricidad}]/ED_{50}[\text{catalepsia}] < 1.$$

Cuanto menor sea el índice ED<sub>50</sub>[motricidad]/ED<sub>50</sub>[catalepsia], menor será la propensión a causar efectos EPS en relación con sus efectos antipsicóticos, y reflejará en este caso (índice <<1) un perfil claramente atípico del fármaco en evaluación.

Los modelos para evaluar la efectividad terapéutica pueden, a su vez, clasificarse en función del tipo de sintomatología sobre la cual sería efectivo el fármaco en caso de mostrar eficacia en un modelo determinado:

- Modelos de efectividad para la sintomatología positiva.
- Modelos de efectividad para la sintomatología negativa.
- Modelos de efectividad para la sintomatología cognitiva.
- Modelos de efectividad para la resistencia al tratamiento (neurolépticos).

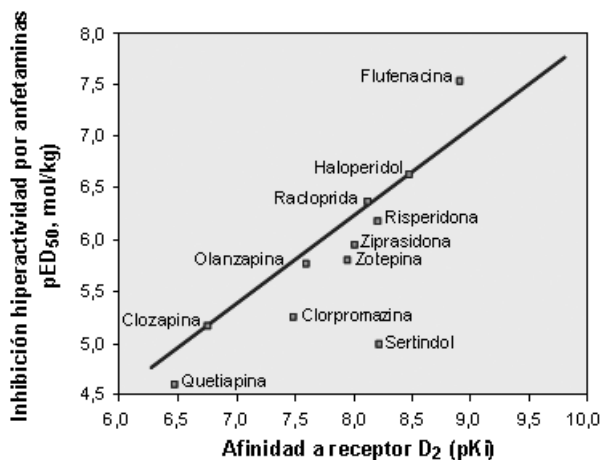
La eficacia en los modelos para la sintomatología positiva debería ser una propiedad común a todos los fármacos con actividad antipsicótica. No obstante, los antipsicóticos convencionales se muestran generalmente ineficaces en modelos de sintomato-

logía negativa, cognitiva y de resistencia al tratamiento. Por lo tanto, la eficacia en estos modelos –a lo que habría que añadir una baja actividad en los modelos para evaluar la propensión a inducir efectos adversos– sería un indicativo de un perfil atípico del fármaco evaluado.

### 5.1. Pruebas de efectividad sobre la sintomatología positiva

- **Modelos basados en la sobreactivación o modulación del sistema dopaminérgico.** Se basan fundamentalmente en la presunción de que la sintomatología psicótica (alucinaciones, delirios) de la esquizofrenia es producto de una sobreactivación dopaminérgica en un ámbito del SML. Esta sobreactivación dopaminérgica se consigue de manera artificial administrando dosis bajas de agonistas dopaminérgicos (anfetamina, metilfenidato y metanfetamina, fundamentalmente). Las alteraciones conductuales causadas por la sobrestimulación del sistema dopaminérgico constituirían, pues, el correlato conductual de un estado psicótico en animales, y la inhibición de estas alteraciones por un fármaco en evaluación indicaría su potencial efectividad como fármaco antipsicótico.
- **Inhibición de la actividad locomotora inducida por agonistas dopaminérgicos:** la sintomatología positiva (delirios, alucinaciones) se asocia a un estado de sobreactivación dopaminérgica en estructuras subcorticales del sistema límbico, fundamentalmente en núcleo *accumbens*. La activación de los receptores dopaminérgicos en esta región, ya sea de manera directa (p. ej., apomorfina), o indirecta incrementando los niveles de DA (p. ej., anfetamina, metanfetamina, metilfenidato), produce un aumento de la actividad locomotora. Por lo tanto, aquellos fármacos capaces de inhibir la activación locomotora inducida por aquellos compuestos tienen posibilidades de exhibir efectos antipsicóticos. La efectividad en este tipo de pruebas se relaciona de manera significativa con la capacidad de bloquear los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos en *accumbens*.

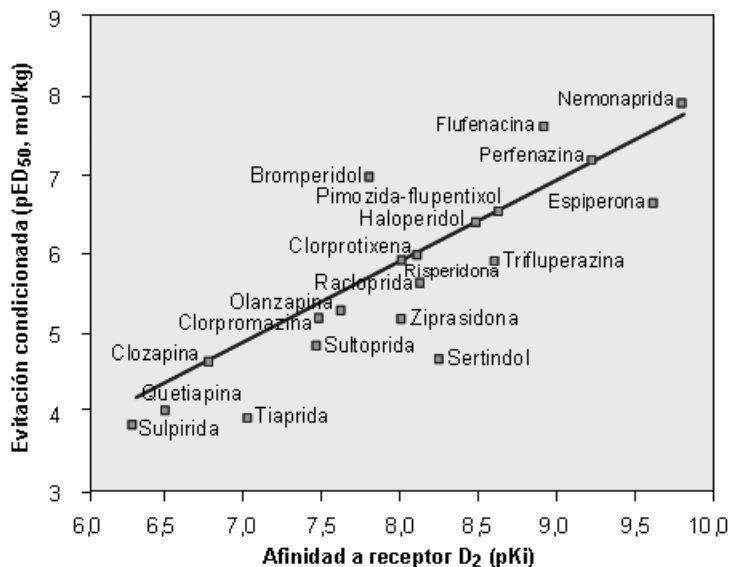
La administración a dosis bajas de anfetaminas induce un aumento de locomoción que se relaciona con un aumento de la actividad dopaminérgica en *accumbens*, y simula el estado de sobreactividad dopaminérgica subyacente a la sintomatología positiva (delirios, alucinaciones). Los fármacos capaces de contrarrestar estos efectos tendrán, presumiblemente, actividad antipsicótica. No obstante, en general los efectos observados dependen de la dosis en la que estos compuestos son administrados. De esta manera, por ejemplo, la activación locomotora por la anfetamina se observa en un rango de dosis relativamente bajo (0,1-1 mg/kg), mientras que a dosis elevadas (>3 mg/kg) se observa la aparición de estereotipias. Si el primer efecto se relaciona con la activación dopaminérgica en un ámbito del SML, el segundo reflejaría una activación dopaminérgica inespecífica y, en particular, en el SNE.



**Figura 9.** Relación entre afinidad por el receptor D<sub>2</sub> y la capacidad de inhibir la hiperactividad inducida por anfetaminas en ratas.

- **Pre-pulseinhibition (PPI):** esta prueba se basa en que la presentación de un estímulo débil (habitualmente un sonido), inmediatamente antes de otro de mayor intensidad y con capacidad suficiente para asustar al animal y causar una respuesta de sobresalto, hace que ésta sea de una magnitud menor a la que resultaría si sólo se hubiese presentado el estímulo de mayor intensidad. Se cree que este fenómeno proporciona una medida de filtraje y flujo sensoriomotor, el cual parece deficiente en la esquizofrenia. La administración de agonistas dopaminérgicos (p. ej., anfetaminas) elimina la disminución de la respuesta de sobresalto ante el estímulo atemorizante inducida por la presentación previa de un estímulo de menor magnitud (es como si no hubiese estímulo previo). La restitución de dicho fenómeno (respuesta anormalmente disminuida ante la presentación de un estímulo atemorizante) reflejaría, pues, la actividad antipsicótica del fármaco evaluado.
- **Inhibición de la evitación condicionada:** la inhibición de la respuesta de evitación condicionada, a dosis que no afecten a la respuesta de huida, es una prueba altamente predictiva de la efectividad antipsicótica. De hecho, la mayoría de los compuestos antipsicóticos –ya sean convencionales o atípicos– son altamente efectivos en esta prueba. La eficacia de un fármaco en esta prueba se relaciona con su capacidad de bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos en el SML y, en general, en las estructuras del sistema límbico subcorticales y, por lo tanto, con la efectividad para aliviar la sintomatología de tipo psicótico.

Hay que destacar, sin embargo, que los efectos de los neurolepticos sobre la evitación condicionada pueden, por un lado, ser bloqueados por compuestos anticolinérgicos y, por



**Figura 10.** Relación entre afinidad por el receptor D<sub>2</sub> y efectividad en la inhibición de la evitación condicionada en ratas.

otro, desarrollar tolerancia, lo cual no ocurre en la práctica clínica, por lo que algunos autores sugieren que este tipo de prueba sería selectiva para aquellos fármacos con acciones EPS.

## 5.2. Pruebas de efectividad sobre la sintomatología negativa

Los modelos para evaluar la efectividad de fármacos sobre la sintomatología negativa se basan en que algunos psicotomiméticos son capaces de reproducir en humanos síntomas de tipo negativo semejantes a los que se observa en la esquizofrenia.

Debemos recordar y tener en cuenta la implicación y las interacciones de y entre los sistemas dopaminérgicos y los sistemas glutamatérgico y serotoninérgico, en relación con la hipofuncionalidad de la PFC. Y ésta, recordemos, sería una de las circunstancias subyacentes a la presencia de sintomatología negativa.

La mayor parte de los modelos para evaluar la efectividad sobre los síntomas de tipo negativo se basan en los hipotéticos mecanismos patofisiológicos propuestos en relación con la disregulación del sistema glutamatérgico, por un lado, y del sistema serotoninérgico, por el otro, y sobre los efectos que esta disregulación causaría sobre el SMCL.

## 1) Modelos basados en la hipofuncionalidad del sistema glutamatérgico.

**Antagonización del receptor NMDA:** en este sentido, los antagonistas no competitivos del receptor NMDA -PCP, ketamina y la dizocilpina, fundamentalmente se muestran particularmente eficaces en inducir tanto sintomatología de tipo positivo como de tipo negativo. Por lo tanto, la neutralización de los efectos provocados por estos compuestos podría tener valor predictivo de eficacia sobre los dos tipos de sintomatologías características de la esquizofrenia.

- **Inhibición de la hiperactividad inducida por antagonistas no competitivos del receptor NMDA:** el incremento de actividad locomotora inducida por estos compuestos podría reflejar la sobreactivación dopaminérgica mesolímbica secundaria a una hipofuncionalidad en un ámbito de PFC causada por el bloqueo del receptor NMDA en esta región cerebral. Por lo tanto, la neutralización de las alteraciones conductuales inducidas por estos compuestos debería reflejar la eficacia en revertir los efectos de una hipofuncionalidad prefrontal y, consecuentemente, indicar la posible eficacia sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia.
- **Pre-pulseinhibition (PPI):** la administración de antagonistas no competitivos NMDA, en particular de ketamina y PCP, inhiben también, y al igual que los agonistas dopaminérgicos, la respuesta de PPI. Aunque en este caso, y a diferencia de lo que ocurría con los agonistas dopaminérgicos, este efecto es presumiblemente debido a la inducción de un estado de hipofuncionalidad prefrontal. Por lo tanto, se considera que la restitución del deterioro de la PPI inducida por los antagonistas del receptor NMDA refleja preferentemente la efectividad sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia.
- **Inhibición del aislamiento social inducido por la PCP:** la administración de compuestos antagonistas del receptor NMDA provoca en animales aislamiento social, un tipo de conducta que se asemeja al aislamiento social que se observa en esquizofrénicos y que es característico de la sintomatología negativa. Este efecto es particularmente evidente y consistente con la administración de PCP. La neutralización de este efecto reflejaría, por lo tanto, en cierta medida, el potencial del fármaco evaluado sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

## 2) Modelos basados en la hiperfuncionalidad del sistema serotoninérgico.

**Activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub>:** ya señalábamos con anterioridad la implicación de la 5-HT en la patofisiología de la esquizofrenia. Recordemos que una sobreactivación serotoninérgica podía relacionarse con un estado de hipofuncionalidad dopaminérgica en la PFC, fundamentalmente debido a la acción inhibitoria del receptor 5-HT<sub>2A</sub> sobre la liberación de DA. Como ya sabemos, un estado de hipofuncionalidad prefrontal se relaciona con la presencia de síntomas de tipo negativo. Por lo tanto, la inhibición de conductas asociadas a la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> podría ser un indicativo de efectividad sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia.



- **Inhibición de las sacudidas de cabeza (head-twitch) inducidas por agonistas serotoninérgicos:** una de las conductas especialmente asociadas a la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> por agonistas serotoninérgicos (DOI, preferiblemente) es el *head-twitch* ('sacudidas de la cabeza') en ratas.

Ya comentamos que la actividad alucinógena de compuestos como el LSD, la psilocibina o la mescalina ejercen sus efectos psicotomiméticos mediante la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. No obstante, estos compuestos exhiben un perfil farmacológico muy inespecífico, tanto en relación con los receptores 5-HT como sobre otros receptores no serotoninérgicos, por lo que su utilización en modelos preclínicos no es muy recomendable. Así pues, se suelen utilizar compuestos agonistas con especificidad serotoninérgica (p. ej., el precursor de la 5-HT, 5-Hidroxitriptófano, o la quipazina), o bien con una alta selectividad hacia los receptores 5-HT<sub>2</sub> (p. ej., el DOI [(2,5)-dimetoxi-4-iodoanfetamina], un agonista selectivo 5-HT<sub>2A/2C</sub>), entre otros.

- 3) **Efectividad en modelos animales de ansiedad:** se ha comprobado también que la actividad ansiolítica de los antipsicóticos correlaciona con su eficacia terapéutica sobre algunos síntomas característicos de la sintomatología negativa de la esquizofrenia, como por ejemplo el aislamiento social. Por lo tanto, la eficacia en modelos animales de ansiedad (p. ej., EPM, interacción social) de fármacos con propiedades antipsicóticas podría ser indicativa de su efectividad también sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

### 5.3. Pruebas de efectividad sobre la sintomatología cognitiva

Debido a que los antagonistas del receptor NMDA producen déficits cognitivos parecidos a los que caracterizan la esquizofrenia, se concibe que la inhibición de estos déficits inducidos por este tipo de psicotomiméticos (PCP, ketamina, dizocilpina), y susceptibles de ser observados en pruebas de aprendizaje y memoria, pronostique la efectividad sobre la sintomatología cognitiva del fármaco evaluado.

### 5.4. Pruebas de efectividad en la esquizofrenia resistente al tratamiento

La resistencia al tratamiento en determinados pacientes está normalmente asociada al tratamiento con antipsicóticos convencionales (neurolépticos). No obstante, puede darse también, aunque en menor medida, con el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Sin embargo, se ha observado la relación entre baja incidencia de resistencia al tratamien-

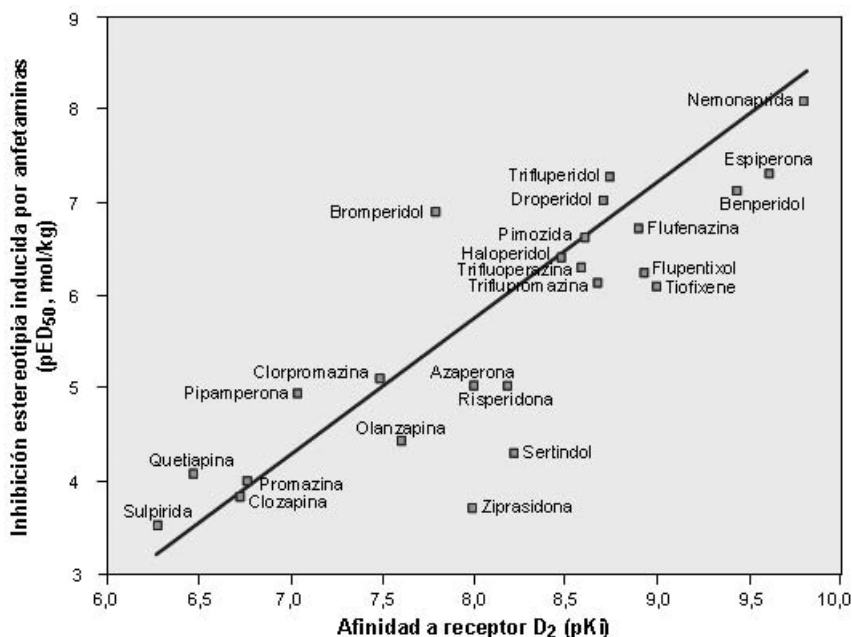
to con la efectividad para inhibir ciertos efectos inducidos por antagonistas no competitivos NMDA (PCP y dizocilpina fundamentalmente), entre los que cabe destacar:

- Inhibición de la actividad locomotriz inducida por PCP o dizocilpina.
- Inhibición de las estereotipias (p. ej., olfateo, balanceo de la cabeza) inducidas por PCP o dizocilpina.
- Inhibición del aislamiento social inducido por PCP.

## 5.5. Pruebas para evaluar el riesgo de efectos adversos EPS

Los principales efectos adversos de la mediación antipsicótica se refieren fundamentalmente a los EPS, a los causados por el incremento de los niveles de prolactina y al NMS. Todos éstos, relacionados con el bloqueo indiscriminado y generalizado de los receptores  $D_2$ .

- **Estereotipias inducidas por agonistas dopaminérgicos:** como ya hemos comentado, la administración de dosis elevadas de agonistas dopaminérgicos induce conductas estereotipadas en respuesta a la activación de los receptores  $D_2$  en un ámbito negroestriado y, por extensión, a otras áreas donde este receptor se encuentra localizado (p. ej., sistema tuberoinfundibular). Por lo tanto, la inhibición de estos

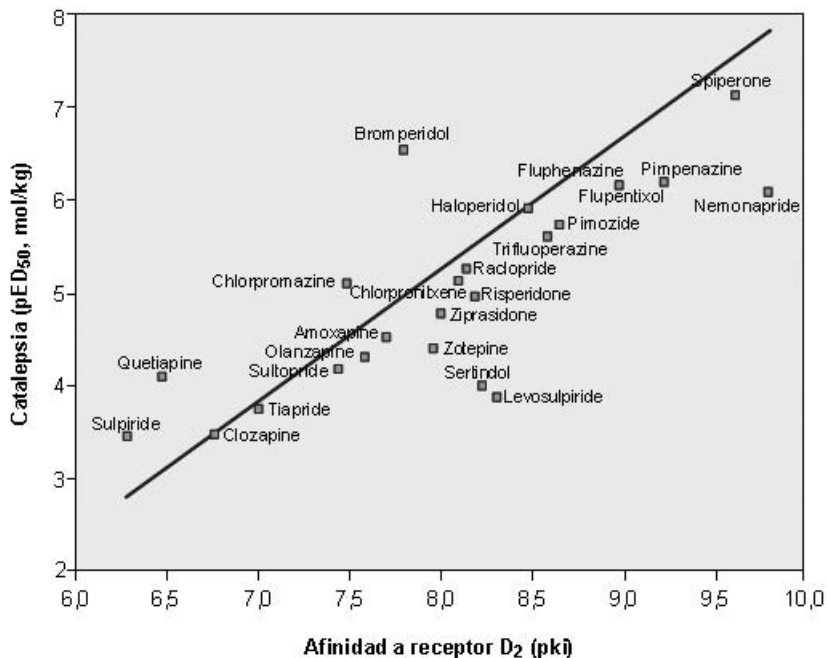


**Figura 11.** Relación entre afinidad por el receptor  $D_2$  y la capacidad de inhibir la conducta estereotipada inducida por anfetaminas en ratas.

efectos es indicativa de la propensión del fármaco a la inducción de síntomas adversos relacionados con el bloqueo indiscriminado del receptor  $D_2$ . Entre los compuestos comúnmente utilizados para la inducción de estereotipias de origen dopaminérgico, se pueden destacar los agonistas indirectos anfetamina, metanfetamina y metilfenidato, y el agonista no selectivo  $D_1/D_2$  apomorfina.

La activación locomotora por agonistas dopaminérgicos administrados a dosis relativamente bajas se relaciona con la activación dopaminérgica en un ámbito del SML. Por otro lado, la inducción de estereotipias que se observa con la administración de dosis altas reflejaría una activación dopaminérgica inespecífica, y en particular en el SNE. Si la inhibición del incremento de la actividad locomotriz se puede asociar a un efecto antipsicótico, el bloqueo de las estereotipias se asociaría a la susceptibilidad del fármaco en cuestión de producir EPS. De este modo, el índice resultante entre la capacidad de inhibir uno y otro efecto (p. ej.,  $ED_{50}$ [actividad motriz]/ $ED_{50}$ [estereotipia]) proporcionaría una medida de la efectividad antipsicótica del fármaco en cuestión respecto al riesgo de provocar EPS y, por extensión, de todos aquellos efectos adversos relacionados con el bloqueo generalizado e indiscriminado de los receptores  $D_2$  dopaminérgicos (p. ej., hiperprolactinemia, NMS).

- **Capacidad de inducción de catalepsia:** la capacidad de inducir catalepsia de un compuesto se relaciona con su efectividad para bloquear los receptores  $D_2$  dopaminérgicos de manera indiscriminada e inespecífica. De este modo, a mayor facilidad para causar catalepsia, mayor será la propensión del fármaco evaluado a causar efectos adversos asociados con la antagonización del receptor  $D_2$ , principalmente EPS.
- **Sensibilización dopaminérgica inducida por neurolépticos:** la administración crónica de neurolépticos induce una sensibilización hacia conductas relacionadas con la activación de receptores  $D_2$  dopaminérgicos que se puede evaluar con la subsiguiente administración aguda de un agonista dopaminérgico. La propensión a inducir esta sensibilización correlaciona con el riesgo de desarrollar discinesia tardía. Por ejemplo, se evalúa el grado de la respuesta estereotípica de la apomorfina antes y después de la administración crónica de fármaco que hay que evaluar. Si se obtiene un incremento de esta respuesta (sensibilización), se supone que el fármaco en cuestión presenta riesgos de inducir discinesia tardía.
- **Capacidad de elevar los niveles plasmáticos de prolactina (hiperprolactinemia):** puesto que la secreción de prolactina se encuentra tónicamente inhibida por la DA en un ámbito de sistema tuberoinfundibular mediante su acción sobre los receptores  $D_2$ , el aumento de prolactina causado por un antipsicótico se asociará también con el bloqueo indiscriminado del receptor  $D_2$  y, por lo tanto, con la propensión a producir efectos adversos relacionados con la antagonización  $D_2$ , fundamentalmente aquéllos relacionados con la hiperprolactinemia.
- **Inhibición de conductas relacionadas con la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgico:** ya hemos comentado la implicación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> seroto-



**Figura 12.** Relación entre afinidad por el receptor D<sub>2</sub> y la capacidad de inducir catalepsia en ratas.

nergico en modulación del tono dopaminérgico en un ámbito de estriado y, por lo tanto, en relación con la propensión de un antipsicótico a inducir EPS. De esta manera, la capacidad de un antipsicótico para inhibir la conducta inducida por agonistas 5-HT<sub>2A</sub> (p. ej., las sacudidas de cabeza inducidas por DOI) será también indicativa de una menor propensión a la inducción de EPS.

## 5.6. Pruebas neurofisiológicas

La mayoría de las pruebas neurofisiológicas están dirigidas a observar acciones selectivas sobre el SMCL (indicativo de efectividad terapéutica), en contraposición a efectos sobre el SNE (indicativo de propensión a efectos EPS), y se basan fundamentalmente en la comparación de los efectos agudos y crónicos de los antipsicóticos convencionales (neurolépticos, p. ej., haloperidol) con aquéllos producidos por antipsicóticos atípicos (p. ej., clozapina).

- **Regulación de la expresión del receptor D<sub>2</sub>:** la administración crónica de antipsicóticos convencionales induce una regulación al alza del receptor D<sub>2</sub> en estriado, lo cual se relaciona con el riesgo de EPS y discinesia tardía después del tratamien-

to prolongado. Por el contrario, los antipsicóticos atípicos no tienen efectos sobre el receptor D<sub>2</sub> en estriado después de la administración crónica.

- **Potenciación selectiva regional de la actividad neuronal:** el tratamiento crónico con antipsicóticos convencionales incrementa la actividad neuronal dopaminérgica tanto en el VTA (asociado con eficacia antipsicótica) como en la sustancia negra *pars compacta* (propensión a EPS). Los antipsicóticos atípicos sólo mostrarían este efecto en el VTA.
- **Incrementos en la liberación de DA en la PFC:** los antipsicóticos atípicos, de manera contraria a los antipsicóticos convencionales, incrementan la liberación de DA en la PFC (lo cual es indicativo de eficacia sobre síntomas negativos y cognitivos). Los antipsicóticos convencionales no muestran este efecto.
- **Efectos sobre la expresión de los genes de activación inmediata (IEG, del inglés *immediate early genes*, p.ej., c-Fos, c-Jun):** la administración de compuestos que interactúan con receptores cerebrales induce la expresión de los IEG, lo cual es indicativo de estimulación neuronal. En el caso de los antipsicóticos, la reactividad diferencial de los IEG ante su administración reflejará, por lo tanto, los efectos especificorregionales de tales compuestos. Los antipsicóticos convencionales incrementan la expresión del c-Fos tanto en la parte exterior (*shell*) del núcleo *accumbens* como en el estriado dorsolateral. Por otro lado, los antipsicóticos atípicos pueden incrementar la expresión c-Fos tanto en el núcleo *accumbens* como en la PFC medial, sin afectar a la expresión c-Fos en estriado. La inducción de la expresión del c-Fos en *accumbens* por compuestos antipsicóticos sería indicativo de eficacia antipsicótica hacia la sintomatología positiva, mientras que el mismo efecto en PFC medial lo sería para la sintomatología negativa. Por otro lado, la inducción de la expresión del c-Fos en estriado reflejaría la propensión a EPS.

### Genes iniciales de respuesta inmediata

Los genes iniciales de respuesta inmediata (GIRI), o *immediate early gen*, es un grupo de unos cien genes de activación transitoria que codifican para factores nucleares de transcripción y que, a su vez, determinan la expresión de otros genes. De entre la variedad de GIRI cabría destacar los de tres familias: fos (c-Fos, Fos-B y fra-1), jun (c-Jun, Jun-B y JunC) y myc (c-myc, L-myc, N-myc, R-myc y B-myc). De éstos, quizá el mejor caracterizado sea el c-Fos. El gen c-Fos se expresa de manera transitoria por activación neuronal, por lo que su expresión se usa como marcador de activación neuronal. La expresión del c-Fos es autolimitante, debido a que la proteína fos inhibe la transcripción posterior del gen c-Fos. El ARNm para el c-Fos se incrementa ya a partir de los quince minutos, mientras que la proteína fos lo hace en dos o tres horas.

## Capítulo IV

# Psicofarmacología de los trastornos del estado de ánimo

*Cristina Márquez Vega*

## 1. Introducción

### 1.1. Introducción a los trastornos del estado de ánimo

Casi con seguridad, muchos de nosotros hemos manifestado sentirnos deprimidos cuando en realidad estábamos únicamente tristes.

Los periodos de tristeza son aspectos inherentes a nuestra experiencia, pero como profesionales de la salud no debemos diagnosticarlos como trastornos del estado de ánimo, a no ser que se cumplan los criterios de gravedad, duración y malestar o deterioro clínicamente significativos.

No podemos confundir la emoción “normal” de sentirse deprimido con la enfermedad que requiere tratamiento médico.

Se suelen denominar *trastornos afectivos* los problemas relacionados con el estado de ánimo, que tienen como característica principal una alteración del humor.

Entendemos por **humor** el estado emocional estable predominante en un individuo, en contraposición a las emociones, que se definirían como las respuestas transitorias ante estímulos ambientales.

#### 1.1.1. Trastornos del estado de ánimo

A lo largo de la historia de la psicología y la psiquiatría, se han realizado diferentes clasificaciones de los trastornos del estado de ánimo. Nosotros nos basaremos en la que realiza el DSM-IV, por ser la más utilizada actualmente.

El DSM-IV distingue los siguientes trastornos del estado de ánimo:

- Trastorno depresivo mayor
- Trastorno distímico

- Trastornos bipolares
- Trastorno afectivo estacional
- Depresión postparto
- Depresiones enmascaradas

No entraremos en la descripción de cada uno de estos trastornos, ni en los criterios diagnósticos para cada uno de los mismos. Os recomendamos que repaséis los núcleos de conocimiento correspondientes a los trastornos del estado de ánimo, del capítulo “Psicopatología clínica” de la obra *Psicopatología*.

A modo de repaso, podemos entender los principales trastornos del estado de ánimo de la siguiente manera.

- **Depresión mayor:** se caracteriza por tristeza y/o pérdida de interés en actividades que habitualmente eran agradables (**anhedonia**), acompañado de trastornos del sueño (insomnio normalmente matutino, aunque en ocasiones se puede producir hipersomnio) y del apetito, disminución de la energía, de la conducta sexual y de la motivación en general. Otros síntomas pueden ser lentitud psicomotriz o en ocasiones agitación, y alteraciones cognitivas como sentimientos de culpabilidad excesiva, desesperanza e, incluso, ideas suicidas.
- **Distimia:** representa una depresión moderada crónica. A menudo se da entre episodios de depresión mayor.
- **Trastorno bipolar** (o trastorno maniaco-depresivo): caracterizado por episodios de manía, con o sin presentación de episodios depresivos. La sintomatología de las fases depresivas es similar a la de la depresión mayor. La manía se caracteriza por sentimientos de euforia o irritabilidad, aumento de la energía y disminución de la necesidad de dormir. Los pacientes se muestran en ocasiones intrusivos, con incrementos en la impulsividad, incluso en el ámbito sexual. Se da también un aumento de los niveles de autoestima. En un ámbito cognitivo, se observan problemas de atención y alteraciones en el habla (incremento de la velocidad y apresuramiento). Son comunes las sintomatologías psicóticas.

En la actualidad, no disponemos de teorías neurobiológicas que permitan discriminar entre los diferentes trastornos del estado de ánimo.

La investigación se ha centrado en el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar. Como podréis comprobar a lo largo de este capítulo, muchos de los sistemas que parecen explicar estas psicopatologías también parecen estar implicados en las psicosis o en los trastornos de ansiedad.

En este capítulo haremos una revisión de lo que se conoce hasta hoy en día acerca de las bases neurobiológicas de los trastornos del estado de ánimo, así como los psicofármacos utilizados en la práctica clínica.

El efecto principal que comparten todos los antidepresivos que se utilizan en la actualidad es el de aumentar los niveles de diferentes monoaminas (NA, 5-HT y, en menor medida, la DA).

Aunque las dianas moleculares y los efectos iniciales de los antidepresivos actualmente disponibles están bien caracterizados, el mecanismo de acción terapéutico no se conoce todavía de forma precisa.

Familia de fármacos	Dianas moleculares	Nombre
IMAO	Inhibición de la MAO	Phenelzina y tranylcypromina
ATC	Inhibición de la recaptación de NA y 5-HT	Imipramina, desipramina y amitriptilina
ISRS	Inhibición selectiva de la recaptación de 5-HT	Fluoxetina y sertralina
IRN	Inhibición selectiva de la recaptación de NA	Reboxetina
IRND	Inhibición selectiva de la recaptación de NA y DA	Bupropión
IRSN	Inhibición selectiva de la recaptación de NA y 5-HT	Venlafaxina y duloxetina
Antidepresivos atípicos	Antagonistas 5-HT <sub>2A</sub> e inhibición recaptación 5-HT	Nefazodona y trazodona
	Antagonista $\alpha_2$ y 5-HT <sub>2</sub>	Mirtazapina

Se ha descrito que cuando se empieza un tratamiento con fármacos antidepresivos, el alivio de la sintomatología no aparece de manera inmediata, sino que se da una latencia de unas dos a cuatro semanas en la aparición del efecto terapéutico.

Esta latencia sugiere, como discutiremos más adelante, que aparecen respuestas adaptativas lentas al aumento inicial de los niveles de monoaminas provocado por la administración del fármaco.

El final de este capítulo lo dedicaremos a una explicación de los fármacos que se están utilizando en el tratamiento de los trastornos bipolares. Estos fármacos se han denominado **eutimizantes**, ya que tienen como propiedad estabilizar el estado de ánimo en estas psicopatologías.

## 2. Bases neurobiológicas de los trastornos del estado de ánimo

Los datos señalan que, al margen de los mecanismos desencadenantes, la depresión está asociada a cambios bioquímicos en el SNC.



Desde las diferentes disciplinas de la neurociencia, se han ido aportando resultados que tratan de converger en una explicación plausible de la etiología de los trastornos del estado de ánimo. De esta manera, se está investigando en el campo de la genética, de la neuroendocrinología, neuroquímica, etc. Cada uno de estos campos ha ido aportando diferentes resultados complementarios.

En los siguientes núcleos de conocimiento profundizaremos en cada uno de éstos, pero debemos tener en cuenta que no se trata de hipótesis o descubrimientos excluyentes, sino que son el fruto de distintas aproximaciones y técnicas de investigación.

Además, la acumulación extraordinaria de datos está generando la idea optimista de que los determinantes biológicos de la depresión terminarán por conocerse. Con esto se abrirá el camino para mejorar los métodos de diagnósticos, tratamiento y prevención de la depresión.

## 2.1. Bases genéticas

La prevalencia de la depresión mayor severa es del 5% en la población de Estados Unidos, por lo que se considera el trastorno del SNC más común. Si consideramos formas menos severas, la prevalencia se dispara hasta el 10% de la población, índices generalizables a otros países occidentales. El riesgo de desarrollar depresión mayor es aproximadamente el doble en las mujeres que en los hombres, por lo que se ha pensado que podría estar vinculado al cromosoma X.

En cuanto al trastorno bipolar, su prevalencia es del 1% y afecta de manera similar a mujeres y hombres.

Los estudios con gemelos, adoptados y familiares (podéis recordar estas técnicas en la obra *Genética del comportamiento*) establecen que existe una predisposición genética hacia el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar.

Existe una mayor tasa de concordancia entre los gemelos idénticos (monocigotos) que entre los gemelos dicigotos. Esta tasa de concordancia es más acentuada en el caso del trastorno bipolar, lo que sugiere una mayor base genética en este trastorno que en la depresión mayor.

Los estudios familiares han examinado la incidencia de los trastornos del estado de ánimo en los familiares de primer grado de los pacientes con trastornos unipolares y bipolares. Aunque los resultados varían considerablemente entre los estudios, algunos han encontrado un riesgo de hasta un 74% de padecer algún trastorno afectivo si los dos progenitores presentaban un trastorno bipolar. A pesar de la variabilidad de los resultados, se considera que la depresión mayor tendría una heredabilidad de entre el 30 y el 50%, mientras que ésta se eleva hasta el 70% para el trastorno bipolar.

Hasta la fecha no ha sido posible identificar mutaciones genéticas específicas (o polimorfismos) que estén implicadas en los trastornos del estado de ánimo, aunque probable-

mente se trate de una herencia poligénica. A pesar de todo, sí que parece haberse encontrado cierta relación entre determinados genes y estos trastornos, aunque la mayoría son todavía considerados genes candidatos, algunos de ellos, como por ejemplo el 5-HTT, sí parecerían mostrar resultados más consistentes.

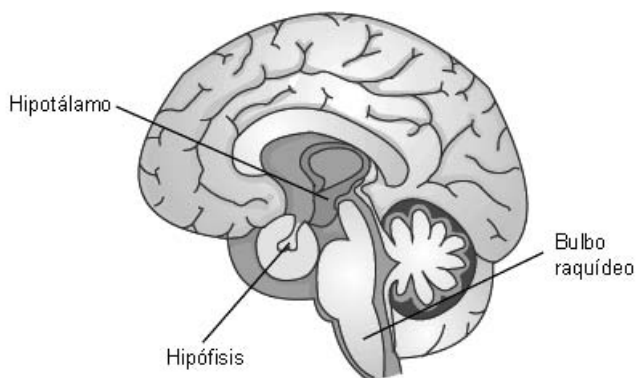
## 2.2. Bases neuroendocrinológicas

Algunos estudios proponen lo siguiente:

La depresión está relacionada con una alteración de los circuitos cerebrales encargados de controlar las actividades de ciertas hormonas.

No es el objetivo de este capítulo dar a conocer las bases neuroendocrinológicas de la conducta, sin embargo, realizaremos un pequeño resumen de los principales ejes neuroendocrinos que se han relacionado con los trastornos del estado del ánimo. Puede verse más información de las bases neuroendocrinas de la conducta en el capítulo VI de esta obra.

El hipotálamo juega un papel crucial en la regulación de los sistemas endocrinos. Allí se sintetizan y liberan péptidos que actúan sobre la adenohipófisis, situada en la base del cerebro.



**Figura 1.** Localización del hipotálamo y la hipófisis en el SNC.

Estos péptidos estimulan o inhiben la liberación hipofisaria a la sangre de distintas hormonas, como la hormona del crecimiento, la hormona estimuladora de la tiroides y la ACTH. Estas hormonas controlan la secreción de otras hormonas en sus respectivas glándulas diana, y controlan de esta manera muchas respuestas fisiológicas en el organismo.

Además de funciones fuera del sistema nervioso, las hormonas liberadas en respuesta a las hipofisarias ejercen también una función de retroinhibición sobre la hipófisis, el

hipotálamo y otros centros del SNC. Allí, mediante **mecanismos de retro alimentación negativa**, liberan señales inhibitoras que frenan la síntesis de factores hipotalámicos, y retornan de esta manera el eje a su actividad basal.

En relación con la depresión, se ha centrado la atención en dos ejes neuroendocrinos: el eje **hipotalamo-hipofiso-adrenal** (HPA) y el eje **hipotalamo-hipofiso-tiroidal** (HPT).

### Denominación de los ejes

Las denominaciones de estos ejes se refieren a las estructuras que los conforman.

De esta manera, en los dos ejes se sintetizarían los primeros factores en el hipotálamo, y viajarían hasta la hipófisis, donde se sintetizarían hormonas que serían liberadas para llegar a los órganos diana.

En el caso del eje HPA, esta glándula diana sería la glándula adrenal (situada al lado de los riñones), y en el caso del eje HPT serían las **glándulas tiroides** (situadas en el cuello).

#### 2.2.1. Eje HPA

El eje HPA es el eje neuroendocrino característico de la respuesta al estrés. Cuando se detecta una amenaza, ya sea real o simbólica, se activan vías del SNC que convergen en el hipotálamo. Allí se intensifica la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que induce la secreción de ACTH en la hipófisis. Esta hormona viaja hasta la corteza de la glándula adrenal, donde estimula la secreción y liberación al torrente circulatorio de los **glucocorticoides** (cortisol en humanos).

Todos estos cambios preparan al organismo para actuar frente a la situación estresante (tradicionalmente, las reacciones de lucha o huida), al mismo tiempo que se interrumpen otros procesos que no son necesarios para esta reacción.

Un aumento en la actividad de este eje induce catabolismo, supresión del sistema inmune y un aumento de la capacidad energética y las capacidades cognitivas.

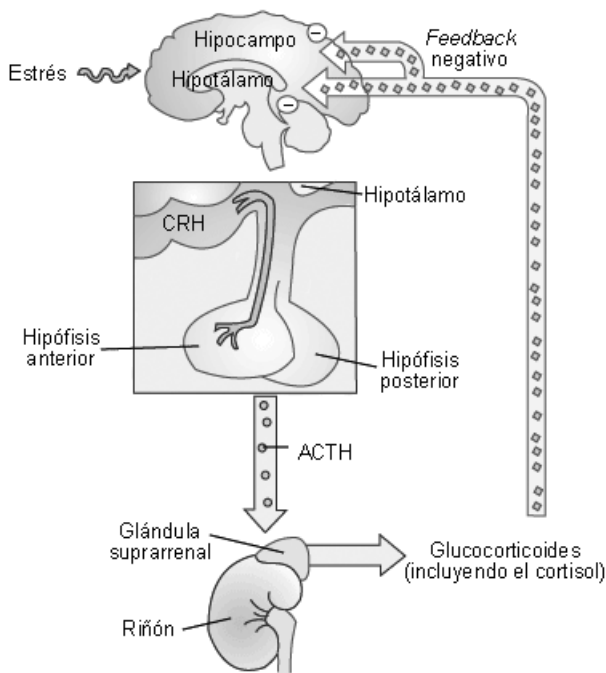
Si bien una estimulación a corto plazo de este eje neuroendocrino puede producir euforia e incremento de la energía, una activación demasiado prolongada del mismo se ha relacionado con diferentes patologías, entre éstas la depresión.

Hay evidencias de que **un aumento prolongado en los niveles de cortisol, como el que tiene lugar en una situación de estrés, puede ser tóxico para las neuronas del hipocampo**, y provocar atrofia e incluso se cree que apoptosis, esto es: muerte celular.

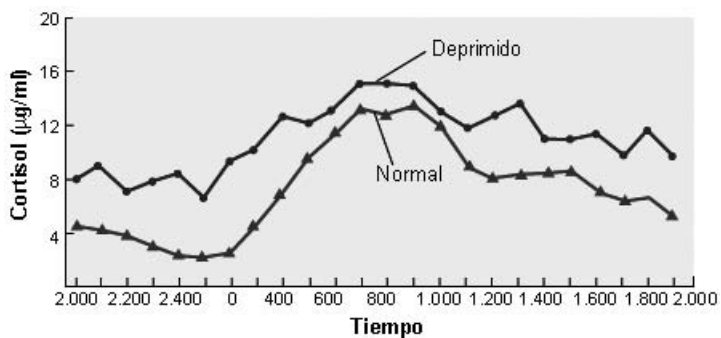
Puesto que la formación hipocampal es necesaria en los mecanismos de retroalimentación negativa del eje HPA, se piensa que la liberación prolongada de glucocorticoides puede predisponer a depresiones recurrentes.

Aproximadamente un 50% de los pacientes diagnosticados de depresión mayor muestran una excesiva activación del eje HPA, caracterizada por lo siguiente:

- Hipersecreción de cortisol, medida por medio del incremento de los niveles de cortisol en plasma y orina.



**Figura 2.** Esquema de los principales componentes del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y de los mecanismos de retroalimentación negativa.



**Figura 3.** Esquema de los principales componentes del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y de los mecanismos de retroalimentación negativa.

Los pacientes depresivos muestran una hipersecreción del cortisol a lo largo de todo el ritmo circadiano.

- Niveles elevados de CRH en el LCR.

- Respuesta reducida de la ACTH a la administración intravenosa de CRH.
- Hipertrofia de la hipófisis y de las glándulas adrenales en pacientes con depresión mayor, lo que podría indicar una hiperactividad del eje HPA.

Otra prueba de la relación de este eje con los trastornos del estado de ánimo es la denominada **prueba de supresión con dexametasona**.

### *Prueba de supresión con dexametasona*

La **prueba de supresión con dexametasona** se ha utilizado en la clínica como un marcador biológico de los trastornos del estado de ánimo.

Se administra por vía oral un esteroide potente: la dexametasona, que sería el análogo sintético del cortisol.

Como recordaréis, la liberación del cortisol por parte de la glándula adrenal, aparte de provocar sus efectos fisiológicos, también actúa como un mecanismo de retroalimentación negativa e inhibe la síntesis y liberación de factores hipotalámicos. Por lo tanto, devuelve al eje a su actividad basal.

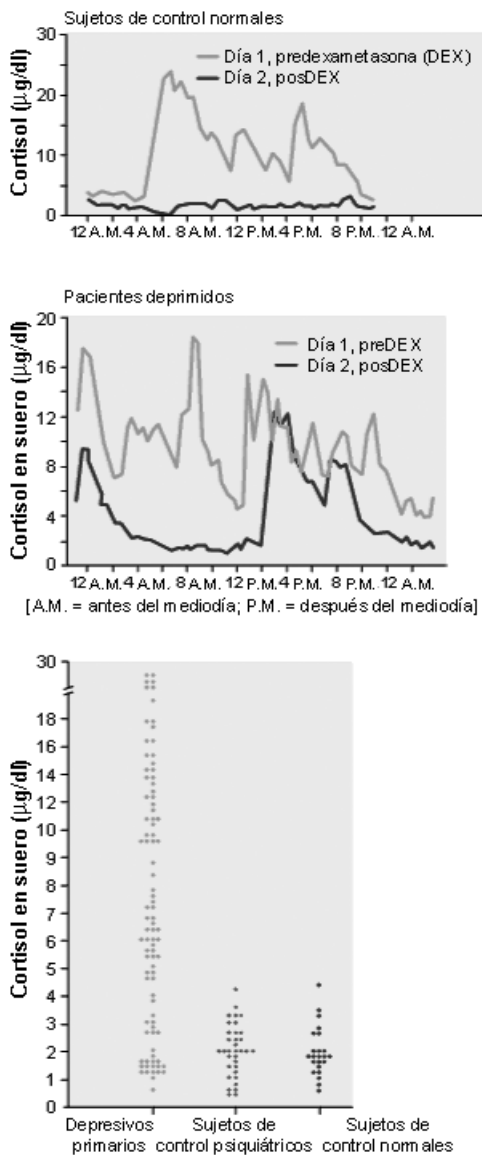
Si los mecanismos de retroalimentación negativa del eje están intactos, la dexametasona debería frenar la actividad del eje. Los pacientes deprimidos muestran una menor supresión de esta respuesta. Se ha encontrado que entre el 40% y 50% de los pacientes con depresión mantienen unos niveles plasmáticos anormalmente elevados de cortisol tras haber ingerido dexametasona.

Sin embargo, no se puede utilizar esta prueba como un marcador biológico con fiabilidad diagnóstica, ya que esta prueba muestra muchos falsos positivos y falsos negativos.

### *Conclusión*

Aunque no se conoce si las alteraciones en el eje HPA son la causa primaria de los trastornos del estado de ánimo, pueden contribuir a la generación de algunos de los síntomas y tener un impacto en el curso de la depresión y sus secuelas.

En este sentido, se están investigando nuevos fármacos que actúen sobre el eje HPA. Como resultado, actualmente los **antagonistas del receptor CRH<sub>1</sub>** están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión, como por ejemplo el emicerfont (fase II) y el verucerfont (fase II).



**Figura 4.** Prueba de supresión con dexametasona. La línea naranja indicaría la respuesta de los sujetos experimentales el día anterior a la administración de la dexametasona. La línea gris indica los valores tras el tratamiento. Muchos pacientes diagnosticados de depresión muestran una respuesta anómala en esta prueba. La incapacidad de inhibir la respuesta del cortisol ante la administración de la dexametasona indica que hay alteraciones en la regulación del eje HPA.

### 2.2.2. Eje hipotalamo-hipofiso-tiroidal

Desde hace muchos años, se han relacionado las anomalías de la función tiroidea con los trastornos del estado de ánimo, ya que las patologías de la función tiroidea -hipotiroidismo e hipertiroidismo van a veces acompañadas de síndrome depresivo o hipomanía, respectivamente.

#### Diagnóstico equivocado

Muchos pacientes que padecen estas patologías de la función tiroide son a veces tratados según un diagnóstico equivocado de trastornos del estado de ánimo y, por lo tanto, no reciben el tratamiento adecuado. Es muy importante que el clínico conozca estas alteraciones neuroendocrinas para poder establecer un buen diagnóstico diferencial y derivar al paciente en este caso.

Aunque todavía no se ha podido establecer el significado de las perturbaciones leves del eje HPT en la patogénesis de la depresión mayor, sí se han encontrado algunas alteraciones del eje en pacientes con trastornos del estado de ánimo.

El **trastorno bipolar de ciclo rápido**, es decir, el trastorno bipolar en el que se pasa de la depresión a la manía en cuestión de semanas o días, se ha relacionado también con alteraciones de la función tiroidea.

## 2.3. Bases neuroquímicas

Desde la neuroquímica se han elaborado diferentes teorías para explicar la fisiopatología de la depresión, así como para explicar el mecanismo de acción de los fármacos anti-depresivos.

Los estudios en un ámbito clínico y preclínico han centrado su atención en las monoaminas, principalmente la 5-HT y NA y, en menor medida, la DA, aunque actualmente está resurgiendo el interés sobre su papel en esta psicopatología.

Se han estudiado los niveles de monoaminas y de sus receptores en el SNC, lo que ha dado lugar a una serie de teorías de la depresión, entre éstas, la del **déficit monoaminérgico** y la de la **regulación de los receptores**.

### 2.3.1. Monoaminas y depresión

El hecho de que en un principio se centrara la atención en los sistemas monoaminérgicos se basaba en que:

- Ciertos fármacos, como la reserpina, que reducían la cantidad de estos neurotransmisores, podían inducir síntomas de depresión.

- Los primeros fármacos con acciones antidepresivas descubiertos, los IMAO y los ATC, tenían acciones farmacológicas que potenciaban estos neurotransmisores.

La **reserpina** impide el almacenamiento de las monoaminas en las vesículas, lo que favorece que sean degradadas por la MAO en la terminal presináptica. Esto provoca un vaciado de los niveles de estos neurotransmisores. Este fármaco era utilizado como antihipertensivo y, como efecto secundario, causaba depresión en algunos pacientes.

Los **IMAO** incrementan los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos, y causan un alivio de la depresión debido a la inhibición de la MAO que, como recordaréis, participa en la degradación de las catecolaminas, 5-HT e histamina.

Los **ATC** también aumentan los neurotransmisores monoaminérgicos mediante la inhibición de la recaptación de la NA y la 5-HT del espacio sináptico.

Los nuevos fármacos antidepresivos también tienen como efecto un aumento de los niveles de estos neurotransmisores. Los **ISRS** aumentan los niveles de 5-HT e inhiben la recaptación de 5-HT, los **IRN** aumentan los niveles de NA e inhiben su recaptación, y los nuevos **IRSN** inhiben la recaptación de los dos neurotransmisores. Todos ellos, sin embargo, tienen como efecto final el aumento de los niveles disponibles de estos neurotransmisores en el espacio sináptico.

La hipótesis monoaminérgica asume que la cantidad normal de neurotransmisores monoaminérgicos se veía disminuida, quizá, por un proceso patológico desconocido, por estrés o por la administración de ciertos fármacos, lo que conducía a los síntomas de la depresión.

La hipótesis monoaminérgica postula que la depresión estaría causada por unos niveles cerebrales anormalmente bajos de monoaminas, fundamentalmente 5-HT y NA.

La efectividad de los antidepresivos se explicaría por la capacidad de éstos de revertir el estado hipomonoaminérgico causante de la depresión.

En animales, el aumento de los niveles de 5-HT y NA tras la administración de antidepresivos se ha observado tanto en las zonas en las que se sitúan las neuronas monoaminérgicas como en sus zonas de proyección.

Como ya hemos comentado, la administración de antidepresivos produce un aumento de los niveles de monoaminas. Este efecto se da de manera rápida, ya en los primeros días. Por el contrario, como ya sabéis, los efectos terapéuticos de los antidepresivos tardan en aparecer de dos a cuatro semanas, tras una administración crónica del fármaco.

Este hecho ha llevado a pensar que los fármacos antidepresivos debían estar produciendo otros efectos, y que la relación entre depresión y monoaminas no debía ser tan simple.



### 2.3.2. *Plasticidad y depresión*

La latencia de aparición de los efectos terapéuticos tras la administración crónica de los antidepresivos ha llevado a los investigadores a pensar que se debía de estar produciendo algún tipo de regulación, es decir:

- Las situaciones desencadenantes de la depresión, como el estrés, producirían cambios en el SNC que explicarían la aparición de los síntomas.
- Los antidepresivos revertirían estos cambios y producirían algún tipo de plasticidad en el SNC.

El tiempo necesario para la aparición de estas regulaciones en el SNC podría explicar la latencia de aparición de los efectos terapéuticos de los antidepresivos.

La plasticidad en el SNC se ha relacionado clásicamente con los mecanismos de aprendizaje. No es descabellado pensar que se produzcan también procesos de plasticidad en el SNC ante situaciones de estrés, de manera que el individuo aprenda qué situaciones son potencialmente peligrosas o estresantes, o que la vivencia de estas situaciones predisponga a los individuos a comportarse de una manera u otra ante situaciones similares.

En el estudio de los mecanismos de plasticidad en la depresión, en un primer momento se centró la atención en la regulación de los propios sistemas monoaminérgicos.

Como comentaremos a continuación, se ha intentado encontrar cambios tanto en el número como en la sensibilidad de los receptores de 5-HT y NA.

Hoy en día, los investigadores tienden a pensar que los cambios que podrían causar la depresión, o explicar el efecto de los antidepresivos, podrían situarse en los sistemas de segundos mensajeros como el AMPc.

#### *Receptores monoaminérgicos y depresión*

Existen evidencias a favor de una regulación de los receptores monoaminérgicos, tanto en la aparición de la depresión como en el efecto de los antidepresivos en el SNC:

- Se ha encontrado una regulación al alza de receptores 5-HT<sub>2A</sub> postsinápticos y  $\alpha_2$  presinápticos en pacientes depresivos víctimas de suicidio.
- La administración crónica de antidepresivos provoca una regulación a la baja de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> postsinápticos y  $\beta$ -adrenérgicos, y también una desensibilización de los 5-HT<sub>1A</sub> presinápticos y los  $\alpha_2$  presinápticos.

Aunque la explicación no es muy intuitiva, estos resultados pueden cuadrar perfectamente:

- Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> postsinápticos y  $\beta$ -adrenérgicos se regularían al alza en la depresión como consecuencia de la disminución de 5-HT y NA, respectivamente. El aumento de los niveles de neurotransmisor provocado por los antidepresivos

causaría una regulación a la baja de los receptores, siguiendo un curso temporal retardado.

- Los 5-HT<sub>1A</sub> presinápticos y los  $\alpha_2$  presinápticos son autorreceptores. En condiciones normales, al ser estimulados por su neurotransmisor provocan una inhibición de la tasa de descarga neuronal, lo que conduce a una disminución de la síntesis y liberación del neurotransmisor. En la depresión se regularían al alza, debido a la disminución de los niveles de neurotransmisor. Con el tratamiento agudo con antidepressivos, se provoca una ocupación de estos autorreceptores que provoca una inhibición inicial de la tasa de descarga de la neurona. El aumento crónico de los niveles de neurotransmisor debido al tratamiento con antidepressivos provocaría que estos receptores se desensibilizaran, y haría que estas neuronas quedaran desinhibidas, lo que aumentaría la síntesis y liberación de neurotransmisores.

Así, se asume que la desensibilización y/o la regulación a la baja de los receptores 5-HT y NA debido al aumento de los niveles de éstos causados por el tratamiento con antidepressivos sería necesaria para observar los efectos clínicos de estos fármacos. Como los procesos de desensibilización o de regulación del número de receptores son procesos que necesitan tiempo para tener lugar, esto explicaría la latencia que los fármacos antidepressivos muestran entre su administración y la aparición de sus efectos terapéuticos.

Debemos tener en cuenta que los receptores de 5-HT y NA sólo se regulan a la baja, no desaparecen. A lo largo de este núcleo discutiremos con más detalle este punto, así como una posible explicación de esta mayor actividad postsináptica.

Si la desensibilización de los autorreceptores fuera la causa de la aparición de los efectos terapéuticos de los antidepressivos, administrando antagonistas de estos receptores deberíamos observar una desaparición inmediata de los síntomas de depresión.

### **Antagonización de los 5-HT<sub>1A</sub> y latencia de efectos antidepressivos**

Se ha observado que la administración de antagonistas 5-HT<sub>1A</sub> (p. ej., pindolol) pueden reducir significativamente la latencia de aparición de efectos terapéuticos de diferentes antidepressivos en modelos animales.

La administración de antagonistas 5-HT<sub>1A</sub> en humanos provoca una disminución del periodo de latencia de aparición de la mejoría clínica, pero no lo hace de manera inmediata.

Este hecho ha llevado a los neurocientíficos a pensar que la regulación de los receptores de los sistemas monoaminérgicos podría jugar un papel en los mecanismos de acción de los antidepressivos, pero no sería el principal.

### *Comunicación intracelular y depresión*

Un hallazgo muy interesante es la existencia de un incremento en la respuesta de la neurona postsináptica tras el tratamiento crónico con antidepressivos.

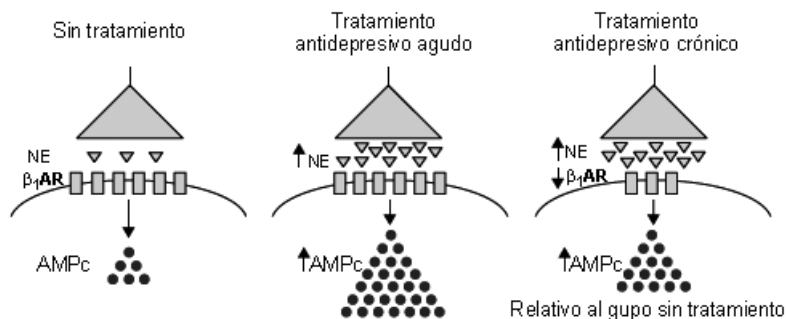
Actualmente, se piensa que esta hiperactividad podría ser la causante de la eficacia de los antidepresivos, aunque los mecanismos moleculares que la median no se conocen con detalle todavía.

Se piensa que, tras el tratamiento con antidepresivos, se produce una sensibilización de sistemas de segundos mensajeros acoplados a los receptores postsinápticos.

Las proteínas G acopladas a estos receptores tendrían una mayor eficacia para unirse a los sistemas de efectores, lo que provocaría un aumento del AMPc que supondría una cascada de eventos intracelulares.

Este aumento en la actividad intracelular supondría un incremento del CREB, que provocaría un aumento en diferentes factores de transcripción, los cuales hipotéticamente serían los causantes de los efectos antidepresivos.

Esto podría explicar que, aunque los receptores postsinápticos se encuentren regulados a la baja, no se produzca una disminución de la actividad postsináptica.



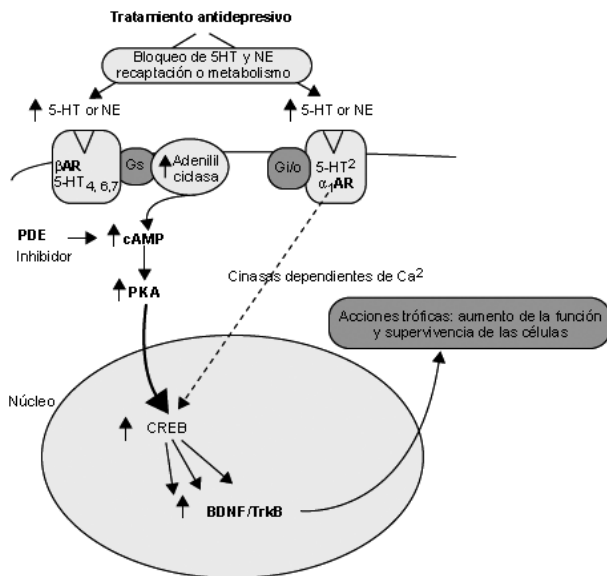
**Figura 5.** Modelo de la regulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos acoplados al sistema del AMPc tras el tratamiento agudo y crónico con antidepresivos.

En ausencia del antidepresivo, los niveles de NA estimulan los receptores  $\beta$ , y aumentan de esta manera la formación de AMPc. La administración aguda de antidepresivos aumenta los niveles de NA y se incrementa la estimulación de los receptores  $\beta$ , lo que supone una mayor estimulación de estos receptores en la formación del AMPc.

El tratamiento antidepresivo crónico provoca una regulación a la baja de estos receptores. De todos modos, debido a que los niveles de NA continúan siendo elevados, la formación de AMPc es mayor que en la situación sin fármaco.

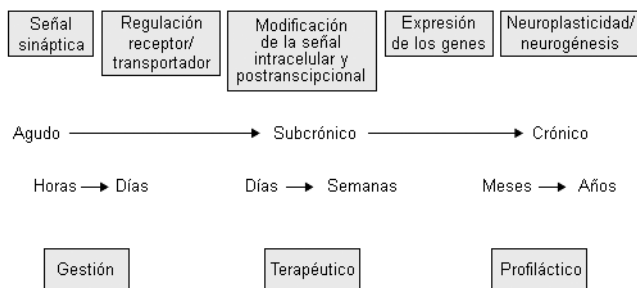
Este proceso podría ser análogo a lo que sucede con los receptores de 5-HT. Aunque este modelo es hipotético y requiere ser comprobado, concuerda con la evidencia de que el tratamiento antidepresivo provoca un aumento de la cascada del AMPc y de los genes diana de este sistema de segundos mensajeros.

Como se puede observar en la siguiente figura, el aumento de los niveles de neurotransmisor provocado por los antidepresivos induciría una serie de eventos que acabarían incrementando los niveles de CREB en el núcleo celular.



**Figura 6.** Modelo de la acción molecular de los efectos de los antidepresivos sobre la cascada del AMPc-CREB. Los antidepresivos, mediante diferentes mecanismos que explicaremos en detalle cuando hablemos de cada uno de los mismos, aumentan los niveles de 5-HT y NA en la sinapsis. Esto causará una regulación a la baja de los receptores postsinápticos. Hay evidencias de un aumento de la eficacia de los elementos de la cascada del AMPc, lo cual provoca un aumento de la formación del CREB en el núcleo neuronal. Este aumento en la función y expresión del CREB da como resultado una regulación de los genes diana de este sistema.

Una gran parte de la investigación en la fisiopatología de la depresión está centrando sus esfuerzos en detectar cuáles son los genes regulados por el CREB que podrían explicar los efectos de los antidepresivos.



**Figura 7.** Esquema de la evolución temporal de los efectos de los fármacos antidepresivos.

Algunos de los candidatos estudiados son los factores neurotróficos.

### Factores neurotróficos y depresión

Los **factores neurotróficos**, entre otras funciones, regulan la viabilidad de las neuronas, tanto en el desarrollo como en la edad adulta.

Como recordaréis, procesos como la exposición al estrés pueden provocar toxicidad y muerte neuronal, producidos por un aumento crónico del cortisol. Se ha descrito que una acción continuada de los glucocorticoides en algunas neuronas del hipocampo produce una disminución de un factor neurotrófico denominado *BDNF*.

El BDNF ha sido considerado por los investigadores como uno de los posibles candidatos en la explicación de la etiología de la depresión.

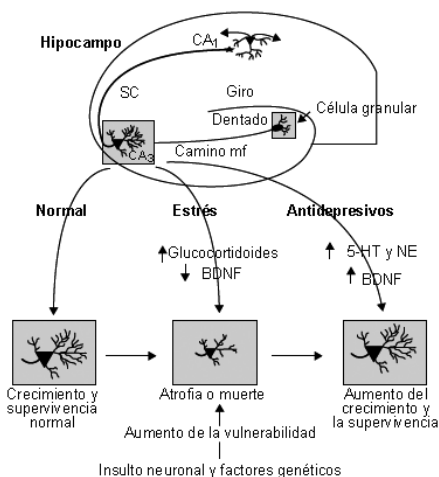
En investigación animal se ha observado lo siguiente:

La administración de BDNF tiene efectos similares a los de los antidepresivos en la conducta de las ratas.

Además:

La administración de fármacos antidepresivos provoca un aumento del BDNF.

Por tanto, se sugiere que este factor neurotrófico podría explicar tanto la aparición de la depresión (mediante la atrofia o muerte de neuronas en diferentes áreas del SNC) como el efecto de los fármacos antidepresivos (mediante el crecimiento y el aumento de la supervivencia de estas neuronas).



**Figura 8.** Modelo neurotrófico de la depresión. Este modelo demuestra la influencia del estrés y del tratamiento antidepresivo en neuronas del hipocampo. El estrés crónico incrementa los niveles de glucocorticoides y disminuye el BDNF, y de esta manera causa atrofia o incluso muerte neuronal. Esto podría explicar la disminución del volumen del hipocampo, detectado mediante técnicas de neuroimagen. Además, pequeños daños en estas neuronas provocados por experiencias estresantes previas podrían explicar la vulnerabilidad de algunas personas a padecer depresión. El tratamiento crónico con antidepresivos aumenta la expresión del BDNF, mediante el aumento de 5-HT y NA y de la cascada del AMPc-CREB. Este aumento podría prevenir de los posibles daños que pueda causar el estrés.

Aunque el modelo de la depresión debido al BDNF es muy interesante y heurístico, no se ha llegado a una conclusión definitiva.

Seguramente, existen factores de transcripción implicados en la plasticidad a largo plazo que expliquen los efectos de los antidepresivos y la aparición de la depresión.

## **2.4. Neuroimagen**

Gracias a los grandes avances realizados a lo largo de los últimos veinte años en el campo de la neuroimagen, se han podido realizar estudios muy interesantes sobre la neurobiología de algunas psicopatologías.

El objetivo fundamental de los estudios de neuroimagen en relación con los trastornos del estado de ánimo es el de describir su anatomía estructural y funcional.

### **2.4.1. Estudios anatómicos**

Utilizando técnicas de resonancia magnética se ha encontrado que el volumen de distintas áreas cerebrales, como los ventrículos laterales o el hipocampo, parece anómalo en algunos subtipos de pacientes con depresión.

Un menor volumen del hipocampo sería una característica común en pacientes depresivos probablemente causado por el estrés. En los últimos años, se ha relacionado la eficacia de algunos antidepresivos con su capacidad para estimular la neurogénesis hipocampal.

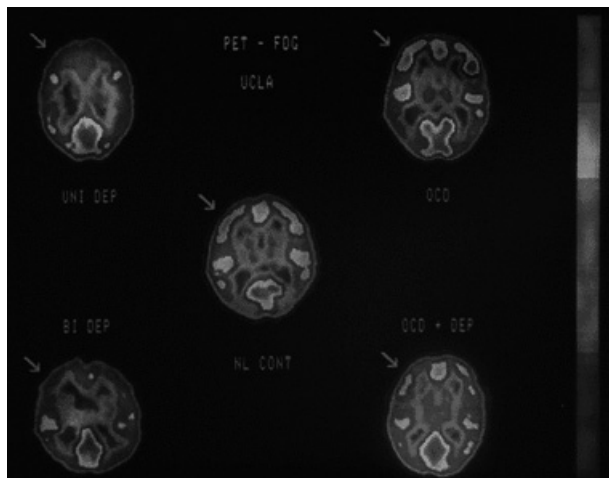
Esta observación parece estar muy vinculada a lo que se ha observado en la investigación animal. Una secreción excesiva de glucocorticoides (ante situaciones de estrés) puede reducir el número de células del hipocampo. No se conoce si esta pérdida neuronal y la de otras regiones favorece la depresión, pero es razonable suponer que entre las neuronas afectadas podrían contarse las que responden a la 5-HT o la NA, ya que existen receptores postsinápticos en estas zonas.

### **2.4.2. Estudios funcionales**

También hay diferencias funcionales en los cerebros de pacientes con trastornos del estado de ánimo.

En la depresión se ha descrito repetidamente una hipoactividad del lóbulo prefrontal izquierdo. En el caso de la hipomanía en el trastorno bipolar, se ha descrito una hiperactividad de esta misma zona.

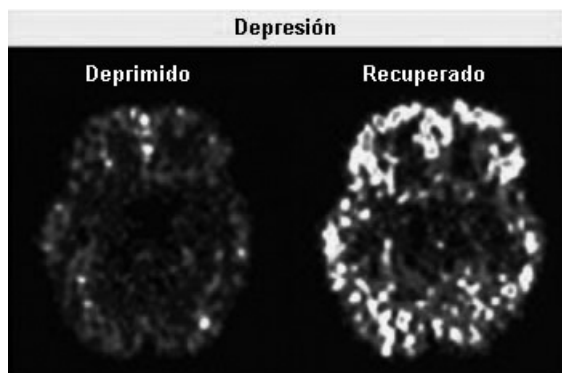
Aunque todavía no existen explicaciones para esta asimetría interhemisférica, se deberían realizar investigaciones en este sentido.



**Figura 9.** Imagen de tomografía de emisión de positrones (PET). Las diferentes imágenes de escáner corresponden a cinco mujeres de mediana edad e ilustran los hallazgos en relación con la corteza prefrontal dorsoanterolateral del hemisferio izquierdo (indicado por las flechas). Los pacientes con depresión mayor muestran una tasa metabólica reducida en esta zona.

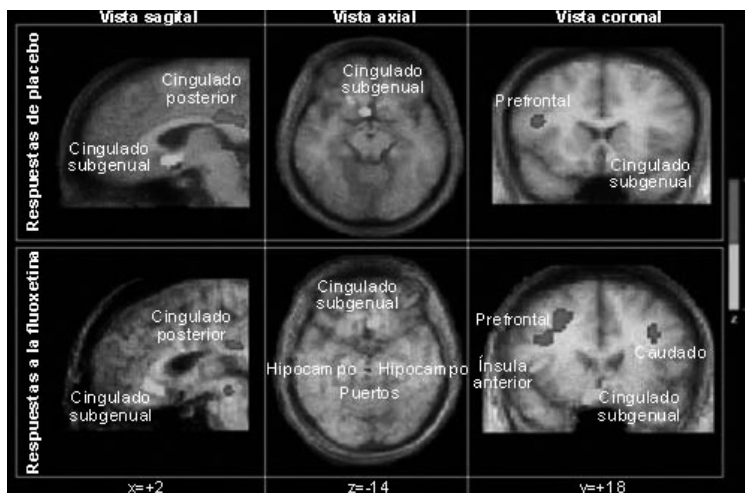
Abreviaturas: NL CONT = control normal; UNI DEP = depresión unipolar; BI DEP = depresión bipolar; OCD = trastorno obsesivo-compulsivo sin depresión mayor asociada; OCD + DEP = trastorno obsesivo-compulsivo con depresión mayor asociada.

Además, parece que esta hipoactividad cortical sería propia del estado depresivo y no tanto del rasgo.



**Figura 10.** PET de un paciente en diferentes fases del tratamiento: a la izquierda observamos el estado antes de empezar el tratamiento antidepresivo, y a la derecha observamos al paciente en fase de remisión. Se puede ver cómo disminuye la hipofrontalidad con el tratamiento antidepresivo.

Se ha demostrado, utilizando técnicas de neuroimagen, que los fármacos antidepresivos producen cambios en la funcionalidad del SNC, diferentes a aquellos que produce el placebo.



**Figura 11.** PET scan sobreimpuesto a una imagen de resonancia magnética, en el que se indican las áreas donde se ha incrementado (zonas más oscuras) o disminuido (más claras) la actividad cerebral, en hombres que respondían al placebo (fila superior) o a la fluoxetina (fila inferior), un fármaco antidepresivo de la familia de los ISRS.

Los dos grupos comparten un patrón de incremento de actividad cortical (corteza prefrontal, cíngulo posterior) y una disminución en la actividad del sistema límbico. Estos cambios parecen necesarios para la *respuesta* terapéutica.

Los sujetos que respondieron a la medicación presentaron, además, una disminución de la actividad en algunas áreas subcorticales, como el hipocampo. Estos cambios se han propuesto como los preventivos de posibles *recaídas*.

El elevado número de estructuras que han sido relacionadas con la depresión en estudios de neuroimagen sugiere que los trastornos del estado de ánimo mostrarían alteraciones en circuitos neuronales y no tan sólo en algunas zonas concretas del SNC.

## 2.5. Conclusión general

Como hemos visto, la etiología de los trastornos del estado de ánimo está siendo abordada desde muchos puntos de vista en el campo de las neurociencias.

Ya sea debido a factores genéticos, o a la experiencia previa con situaciones estresantes, o a una interacción entre los dos factores, existen individuos especialmente susceptibles a los trastornos del estado de ánimo.



Las experiencias estresantes producirían **cambios neuroendocrinos y neuroquímicos**, que predispondrían a los individuos a la aparición de ciertas patologías (depresión u otras).

La aproximación neuroquímica ha permitido caracterizar una **hipofuncionalidad monoaminérgica** en la depresión. Gracias a los estudios de neuroimagen, estas anomalías se están localizando en diferentes zonas del SNC.

El **sustrato neuroanatómico** de los trastornos del estado de ánimo podría ser el siguiente:

- La corteza prefrontal. Anomalías en esta zona podrían explicar las alteraciones de tipo cognitivo.
- La amígdala. Alteraciones en esta zona podrían explicar la sintomatología de tipo ansiosa asociada a estos trastornos.
- El hipocampo. Alteraciones en esta zona podrían explicar la hiperfuncionalidad del eje HPA, así como los problemas de memoria observados en algunos pacientes depresivos.
- Núcleo *accumbens*. Alteraciones en esta zona podrían estar relacionadas con la anhedonia observada en la depresión.

Hoy en día, la investigación intenta distinguir los rasgos individuales que determinarían tanto la enfermedad como la variabilidad que muestran los tratamientos farmacológicos.

Otro de los objetivos de los investigadores es poder descubrir marcadores biológicos, sencillos y dotados de capacidad diagnóstica, para indicar qué perfil encaja en un paciente determinado.

La mejora en los tratamientos antidepresivos es de vital importancia. Actualmente, los antidepresivos poseen menos efectos secundarios que antes y resultan de gran eficacia terapéutica en muchos casos. Aun así, la depresión sigue siendo una causa de gran malestar en nuestra sociedad.

### **3. Modelos animales para el estudio de los trastornos del estado de ánimo**

#### **3.1. Modelos animales de los trastornos del estado de ánimo**

##### **3.1.1. Introducción**

Hace aproximadamente medio siglo, se introdujeron en la clínica una serie de medicamentos descubiertos por casualidad (lo que se denomina en inglés *serendipity*), como agen-

tes para el tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar. Este hecho revolucionó la manera de estudiar los trastornos del estado de ánimo, y ayudó al nacimiento de la psiquiatría moderna.

La introducción de estos medicamentos llevó a considerar que si ciertos agentes químicos podían revertir los síntomas de la depresión, entonces la depresión debería ser causada por anormalidades químicas en el cerebro.

Desde estos descubrimientos se ha avanzado mucho, pero aún quedan muchas cuestiones importantes sin resolver en el campo de los trastornos del estado de ánimo.

Aún no conocemos exactamente cuál es la etiología, la genética, los mecanismos neurobiológicos implicados o los mecanismos mediante los cuales los factores no genéticos influyen en estas patologías. No se han introducido en el mercado fármacos con mecanismos fundamentalmente distintos a los que se descubrieron hace aproximadamente medio siglo, aunque sí se han perfeccionado.

Mucha de la investigación actual se centra en el estudio de las bases y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. En este sentido, una gran parte de la investigación se realiza con modelos animales.

En la utilización de modelos animales, se pueden establecer diferentes estrategias:

- Inducir en el animal los factores que provocan la enfermedad o proceso que queremos estudiar. De esta manera, podemos evaluar la acción de nuevos fármacos sobre la enfermedad. Sin embargo, en lo que respecta a la depresión esta aproximación no es aún posible, ya que no se conocen con seguridad la etiología y fisiopatología del trastorno.
- Otra aproximación experimental es la de reproducir en los animales síntomas particulares de la enfermedad o proceso que estamos estudiando. De esta manera, podemos estudiar los mecanismos psicobiológicos implicados en estos síntomas y desarrollar tratamientos para aliviarlos. En el caso de la depresión, se produce en los animales una serie de síntomas parecidos a los de la depresión en humanos, mediante la exposición a distintas situaciones estresantes.
- Otra aproximación diferente es la de detectar modelos que sean sensibles a las acciones de un fármaco con demostrada eficacia antidepressiva, para poder detectar nuevos tratamientos. El inconveniente de esta aproximación es que, posiblemente, sólo detectaremos aquellos fármacos que actúen de una manera similar a la del fármaco de referencia.

A continuación, describiremos algunos de los modelos animales que se utilizan tanto para la investigación básica sobre la etiología de los trastornos del estado de ánimo, como para la detección de fármacos con acciones antidepressivas. Comentaremos también su fiabilidad y validez predictiva.

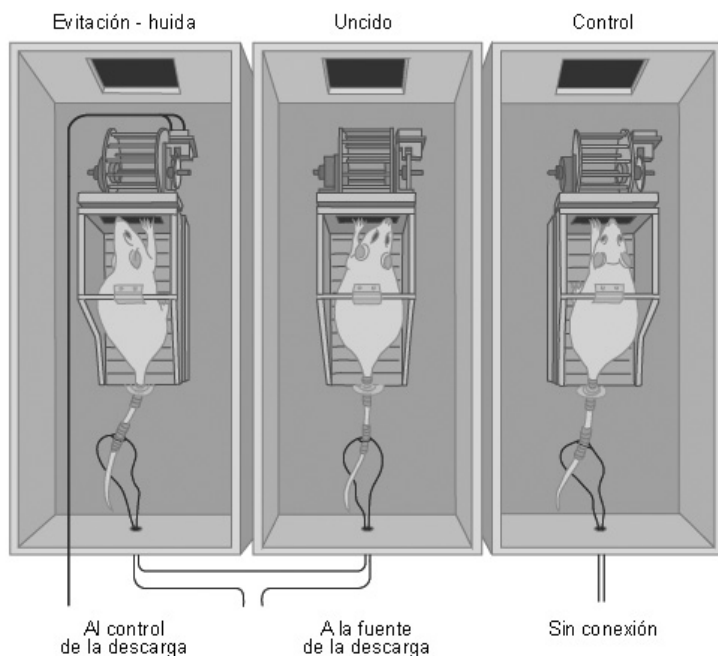
## 3.2. Modelos animales de depresión

El marco conceptual de estos modelos es que la exposición a una situación de estrés aumenta la vulnerabilidad a la depresión.

### 3.2.1. Indefensión aprendida

La **indefensión aprendida** (en inglés, *learned helplessness*) es un modelo teórico introducido por Seligman, que estudia el comportamiento del animal que ha sido expuesto a situaciones de estrés incontrolable. De hecho, tanto la prueba de natación forzada como la prueba de suspensión por la cola, que comentaremos a continuación, se podrían considerar en esta categoría.

En este modelo, se expone a los animales a choques eléctricos inescapables e incontrolables. Tras la exposición a esta situación estresante, se observa que son incapaces de escapar de una situación aversiva que es en realidad controlable, es decir, tienden a adoptar estrategias de afrontamiento pasivas. La exposición a un estrés incontrolable lleva al animal a aprender que todo lo que él pueda hacer no será ya efectivo.



**Figura 12.** Desesperanza aprendida. A la izquierda se encuentra el animal de evitación-huida, cuya rueda está conectada al control de la descarga. En el centro está el animal atado, y su cola tiene unos electrodos conectados en serie con el sujeto de evitación-huida, pero sus giros de rueda no tienen efecto sobre la descarga. A la derecha está el sujeto control sin descarga.

Los animales que desarrollan esta indefensión aprendida muestran una serie de síntomas que son asimilables a los de la depresión en humanos: alteraciones en el sueño paradójico, disminución de la ingesta y del peso corporal, disminución de la conducta sexual e incremento del CRH y de los niveles de corticosterona (el glucocorticoide de los roedores).

La administración repetida de tratamientos antidepresivos reduce la latencia de escape en una prueba de evitación activa en dos sentidos (en la que se suele realizar este modelo), y disminuye el número de animales que muestran indefensión aprendida.

Aunque este modelo sea útil, tiene algunas limitaciones. Se han descrito falsos positivos y tiene problemas de reproducibilidad, ya que no se ha podido inducir en todos los laboratorios.

Por otro lado, y de la misma manera que ocurre en humanos, no todos los individuos desarrollan esta indefensión aprendida.

El estudio más profundo de los mecanismos que explican por qué unos individuos son más susceptibles a desarrollar este proceso que otros nos podría ser de gran ayuda para entender los mecanismos de la depresión.

### **3.2.2. Prueba de natación forzada**

La prueba de natación forzada, o prueba de Porsolt, es uno de los modelos animales más utilizados en la investigación sobre la depresión. Este modelo recibe este nombre en honor al investigador que la caracterizó.

La prueba consiste en situar al animal (rata o ratón) dentro de un tanque con agua y medir el tiempo en el que el animal realiza cada una de las siguientes conductas.

- **Escape:** el animal realiza intentos de escapar del tanque, moviendo vigorosamente las cuatro extremidades. El tiempo de escape se concentra en los primeros momentos de la exposición al tanque.
- **Inmovilidad:** el animal permanece inmóvil, flotando sobre la superficie del agua, y realizando movimientos sólo para mantenerse a flote.
- **Natación suave:** el animal se mueve nadando suavemente por el tanque.

Se ha interpretado esta prueba como un modelo para evaluar si los animales tienden a adoptar estrategias de afrontamiento activas o pasivas ante situaciones inescapables.

La administración aguda o de pocas dosis de fármacos antidepresivos aumenta la latencia de aparición de la conducta de inmovilidad y disminuye el tiempo de inmovilidad. También puede aumentar el tiempo de escape o el de natación suave.

Las drogas psicoestimulantes son falsos positivos en esta prueba, ya que aumentan la actividad motriz en general (y disminuyen el tiempo de inmovilidad de manera similar a los antidepresivos). Estos falsos positivos pueden detectarse completando el experimento con una prueba secundaria de actividad motora, en la cual los antidepresivos no mostrarían ningún efecto.



**Figura 13.** Inicialmente, los animales intentan escapar del tanque de agua moviendo vigorosamente las cuatro extremidades. Entre periodos de escape, también realizan una conducta que se ha denominado *natación suave*, en la que el animal se mueve por el tanque lentamente. A lo largo de la sesión experimental se observan más y más duraderos episodios de inmovilidad, en los que el animal permanece inmóvil flotando sobre el agua, y realizando sólo movimientos para mantenerse a flote.



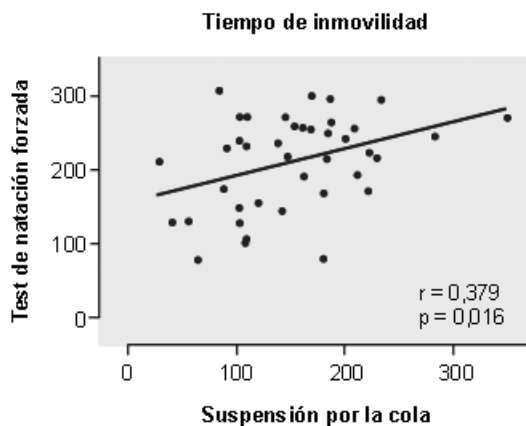
**Figura 14.** El animal inyectado con el fármaco antidepresivo (izquierda) muestra un menor tiempo de inmovilidad que el inyectado con salino.

### 3.2.3. Prueba de suspensión por la cola

Una variante de la prueba de natación forzada es la **prueba de suspensión por la cola** que se realiza en ratones. En esta prueba, los ratones son suspendidos por la cola y se contabiliza el tiempo de inmovilidad, así como la latencia en la aparición de ésta. La administración aguda de la mayoría de los antidepresivos reduce la inmovilidad.

Dada su relativa facilidad y simplicidad, la prueba de suspensión por la cola en ratones es ampliamente utilizada en la evaluación preclínica de fármacos antidepresivos. Igual que sucedía con la prueba de natación forzada, la prueba de suspensión por la cola es también susceptible de registrar falsos positivos, por lo que se hace también necesaria la aplicación paralela de pruebas de actividad motriz con el fin de descartar estos falsos positivos.

Aunque los modelos de indefensión aprendida o la prueba de natación forzada sean modelos con limitaciones, un dato muy interesante es que las dos situaciones producen



**Figura 15.** Gráfico de correlación entre la prueba de natación forzada y la de suspensión por la cola. Cómo se puede observar, las dos pruebas están muy correlacionadas: aquellos animales que permanecen inmóviles durante más tiempo en una prueba también lo hacen en la otra.

cambios en algunos sistemas como el noradrenérgico, o el serotoninérgico, o en los niveles de las hormonas del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, que como ya hemos estudiado están implicados en la regulación de la respuesta al estrés y en la etiología de la depresión y, como estudiaremos a continuación, son los sistemas diana de los fármacos anti-depresivos.

### 3.2.4. Estrés crónico

Hay diferentes modelos que se basan en la exposición de los animales a situaciones estresantes durante periodos relativamente prolongados. La mayoría están establecidos para ratas. Aquí citaremos los dos más utilizados:

- 1) **Modelo de estrés crónico moderado.** Se trata de exponer a los animales a diferentes situaciones de estrés de intensidad moderada (aislamiento de la colonia, interrupciones en el ciclo de luz-oscuridad, periodos breves de privación de agua, etc.) de manera intermitente y durante un periodo prolongado (varias semanas).
- 2) **Sumisión social.** En el modelo de sumisión social (*social defeat*, en inglés) se expone al animal de manera repetida ante otro animal de su misma especie dominante y agresivo. Esta situación provoca un estrés muy fuerte en los animales, que acaban mostrando síntomas asimilables a los de la depresión (como por ejemplo, anhedonia).

En algunos laboratorios, este procedimiento se lleva a cabo sólo con la visión del ani-

mal dominante, sin que se den contactos físicos entre los dos y, por lo tanto, sin agresión. Esto indicaría que los síntomas observables no son debidos a los ataques físicos que pueda haber sufrido el animal, sino al estrés padecido ante la situación incontrolable.

Tratamientos con fármacos antidepressivos parece que también muestran un efecto en este modelo conductual.

### **3.2.5. Eventos estresantes en la edad temprana**

Se han utilizado también diferentes manipulaciones en la edad temprana como estrés prenatal o privación materna (que es un tipo de estrés postnatal), que provocan una mayor susceptibilidad a mostrar síntomas de depresión en la edad adulta. En el sentido contrario, se han utilizado exposiciones a ambientes enriquecidos o *handling* postnatal. Estos modelos suelen realizarse utilizando roedores.

Se ha demostrado que la exposición en ratas a un estrés en los primeros días de vida provocaba una hiperactividad del eje hipotálamohipofisoadrenal en la edad adulta. Encontraron unos niveles elevados de CRH y unos niveles mayores de glucocorticoides en respuesta al estrés, parámetros que se encuentran elevados en ciertas poblaciones de depresivos, como hemos visto anteriormente.

Además, también se ha demostrado que este tipo de estrés provoca un aumento de la actividad locomotora ante la exposición a un ambiente nuevo, y en algunos estudios también se ha relacionado con una mayor vulnerabilidad a desarrollar desesperanza aprendida y a adquirir más rápidamente la conducta de autoadministración de drogas.

Ciertas manipulaciones en la edad temprana del animal provocan cambios conductuales y neuroendocrinos en la edad adulta compatibles con el estado depresivo en humanos.

### **3.2.6. Primates no humanos**

Como habréis observado, la mayoría de los modelos que se utilizan para el estudio de la depresión y de los fármacos antidepressivos se realizan y se desarrollan para roedores. Estos modelos tienen la ventaja de que son mucho más manejables y menos costosos.

Aunque son muy útiles y han demostrado tener validez científica, tienen limitaciones, como la dificultad de estudiar en estos modelos el componente emocional y cognitivo de la depresión.

Aunque no son muchas las investigaciones que se han llevado a cabo en este sentido, sí que hay algunas y muy interesantes.

Algunos paradigmas han intentado trasladar los modelos de roedores al estudio de esta psicopatología en primates, como por ejemplo los efectos del paradigma del estrés

crónico, del estrés en la edad temprana, con resultados similares a los obtenidos en roedores.

La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo en este sentido se han hecho utilizando macacos, que son animales de dimensiones grandes que tardan entre tres y cinco años en adquirir la madurez sexual. Existen pocos estudios a cerca de los efectos del estrés en la edad temprana con este tipo de animales, ya que resultan muy costosos.

### 3.2.7. *Cría selectiva*

A partir de una población normal se separan dos grupos, los dos polos opuestos de algún fenotipo que se cree relacionado con la depresión (o en general, con cualquier patología que se quiera estudiar). Cruzando los animales de cada uno de estos polos, se crean dos colonias de animales que presentan fenotipos extremos.

La cría selectiva se ha usado para generar animales con unas mayores diferencias en cuanto a sintomatología depresiva.

Se han realizado muchas crías selectivas en este sentido, y también se han utilizado animales que difieren en la respuesta al estrés para estudiar la susceptibilidad a padecer depresión.

La cría selectiva se ha utilizado, por ejemplo, en la prueba de natación forzada, separando los animales según sus niveles de conducta de escape. Aquellos animales que tras la cría selectiva mostraban unos niveles bajos de escape de manera inherente, aumentaban el tiempo de esta conducta tras la administración de un tratamiento antidepresivo.

Otros grupos han hecho la cría selectiva utilizando como criterio la desesperanza aprendida o la respuesta a modelos de estrés crónico.

La cepa de ratas **Flinders** se ha utilizado ampliamente en el estudio de la depresión, para detectar el potencial terapéutico de fármacos antidepresivos. Estas ratas fueron criadas selectivamente en la Universidad de Flinders, en Australia, en función de su respuesta ante un agente anticolinérgico. Se ha observado que las más sensibles a este agente son también más sensibles a los efectos del estrés.

### 3.2.8. *Modelos de anhedonia*

La **autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC)**, la **preferencia por sucrosa** y el paradigma de **preferencia por un lugar** se han utilizado en la investigación de la depresión no como un modelo de todo el trastorno, sino para modelar un síntoma muy concreto, la anhedonia, utilizando variables dependientes muy distintas.



### *Autoestimulación eléctrica intracraneal*

La AEIC consiste en aplicar breves estimulaciones en una zona del cerebro del animal cada vez que el animal realiza una conducta operante, como apretar una palanca. Estas estimulaciones tienen un poder muy reforzante.

En esta prueba se mide la tasa de respuesta y el umbral de corriente necesaria para inducir AEIC. Una disminución del umbral se interpreta como un aumento en el poder reforzante de la estimulación, y viceversa.

Se ha observado que exposiciones a situaciones estresantes incontrolables incrementan el umbral de AEIC, y que este efecto es revertido por la administración de un tratamiento antidepresivo.

En el mismo sentido irían los descubrimientos en relación con los modelos que se comentan a continuación, y que se han explicado en el capítulo de "Drogas adictivas".

### *Preferencia por sacarosa*

Las ratas tienen preferencia por gustos dulces, como la sucrosa, que es un reforzador natural.

En esta prueba se evalúa la preferencia de los animales por una solución de sacarosa respecto al agua.

Las ratas sometidas de manera crónica a situaciones estresantes moderadas muestran una menor preferencia por la sucrosa en comparación con los controles, efecto revertido por un tratamiento antidepresivo.

### *Preferencia por un lugar*

En este paradigma, se asocia mediante exposiciones repetidas un estímulo reforzante (como puede ser comida o una droga) con un lugar determinado.

Los animales controles suelen preferir estar en el compartimento previamente asociado con el estímulo reforzante que en un compartimento neutro. El grado de preferencia por el lugar condicionado se interpreta como una medida de refuerzo.

La exposición de manera crónica a un estrés moderado disminuye o interfiere la capacidad de asociar un estímulo reforzante con un lugar neutro, y sugiere una disminución de la sensibilidad al refuerzo tras la situación de estrés.

## 4. Antidepresivos clásicos

### 4.1. Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

#### 4.1.1. Antecedentes históricos

Los primeros antidepresivos clínicamente eficaces descubiertos fueron los inhibidores de la enzima monoaminooxidasa denominados IMAO.

El descubrimiento de los IMAO como antidepresivos se realizó, como en otros muchos casos, por casualidad. Precisamente, los orígenes de los IMAO hay que buscarlos en los fármacos antituberculosos que se venían utilizando desde inicios de la década de los cincuenta.

Se observó que estos fármacos mejoraban la depresión que coexistía en algunos de los pacientes tuberculosos. Pronto se descubrió que el efecto de estos fármacos se debía a la inhibición de la enzima MAO, y que el efecto observado no era debido a la acción anti-tuberculosa, sino a un efecto antidepresivo específico.

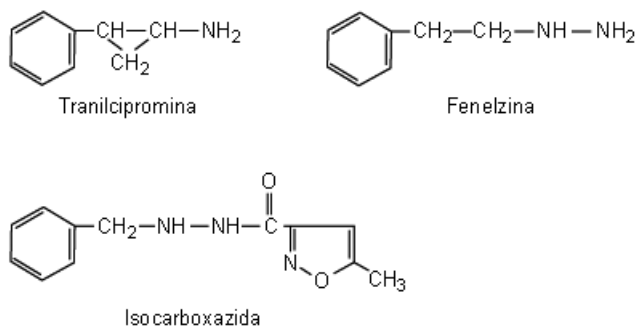
En 1952 se empiezan a estudiar, en el Sea View Hospital de Staten Island, los efectos de la ipromiazida, que se administra como antituberculoso. Observaron que tenía una potencia estimuladora del SNC mayor que otros fármacos, y pensaron que esto era uno de sus efectos secundarios. Aun así, los cambios psicológicos observados en los pacientes tuberculosos fueron especialmente visibles: mostraban más vitalidad, con ganas incluso de abandonar el hospital, y un incremento gradual de su actividad social.

Una fotografía de la Associated Press en 1953 inmortalizó los efectos de la ipromiazida. En ésta aparecían varias residentes del hospital en actitud festiva, incluso bailando. El pie de foto decía: "Hace unos meses, aquí sólo se oía el sonido de las víctimas de la tuberculosis, escupiendo su vida con la tos".

Este hallazgo provocó, en las décadas de los cincuenta y sesenta del siglo XX, la síntesis de nuevos fármacos con una acción específica sobre la MAO.

#### 4.1.2. Mecanismos de acción de los IMAO

Como ya hemos visto en el capítulo I, *Psicofisiología: bases biológicas del comportamiento*, la degradación de los principales neurotransmisores aminérgicos se produce principalmente dentro de la neurona presináptica, bajo la acción de la enzima MAO. Los IMAO basan su mecanismo de acción en la inhibición de la actividad de esta enzima, con lo que aumentan los niveles cerebrales de distintas monoaminas.



Estructura química de algunos de los IMAO.

Los IMAO inhiben la acción de la MAO, lo que incrementa la disponibilidad de los neurotransmisores monoaminérgicos.

Los IMAO originales son todos **inhibidores irreversibles** de la enzima, es decir, una vez se ha inhibido esta enzima, sólo se podrá recuperar su función mediante la síntesis de una nueva enzima.

Existen dos tipos diferentes de MAO: la A y la B. Las dos formas son inhibidas por los IMAO originales, ya que no son selectivos. La MAO<sub>A</sub> metaboliza especialmente los neurotransmisores más estrechamente asociados a la depresión (la NA y la 5-HT). Por este motivo se asocia la inhibición de la MAO<sub>A</sub> con los efectos antidepressivos. La MAO<sub>B</sub>, en cambio, actuaría preferentemente degradando la feniletilamina así como la dopamina. La inhibición de la MAO<sub>B</sub> se asocia con la prevención de procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson.

#### 4.1.3. Efectos secundarios

Una de las propiedades más molestas de los IMAO originales, irreversibles e inespecíficos, es el hecho de que, tras haber inhibido la MAO, las aminas ingeridas en la dieta pueden causar un **aumento peligroso de la presión sanguínea**.

Algunos alimentos (queso, vino, etc.) contienen altos niveles de una amina esencial denominada **tiramina**. Cuando la MAOA es inhibida por un IMAO, las aminas esenciales pueden entrar en el torrente circulatorio general y ser recaptadas por las terminales nerviosas del sistema simpático mediante los transportadores de recaptación de NA.

En condiciones normales, el exceso de neurotransmisor en un ámbito periférico es especialmente regulado por la MAO presente en el hígado, que hace que los niveles de monoaminas sean los normales y no se produzca ningún daño.

Cuando un paciente está tomando IMAO, la MAO no puede cumplir su función, por lo que puede provocar:

- un desplazamiento y secreción masiva de NA en las terminales nerviosas del sistema simpático, y también
- una secreción de adrenalina por parte de la médula adrenal, y producir de esta manera una desregulación de los neurotransmisores, que en lo que respecta a la noradrenalina puede provocar una crisis hiperadrenérgica, caracterizada por dolor de cabeza e hipertensión que puede ser severa.

### G. E. F. Rowe

El descubrimiento de la relación entre las crisis hipertensivas causadas por los IMAO y la ingesta de determinados alimentos también fue casual. Un farmacéutico llamado G. E. F. Rowe leyó un artículo publicado por el Dr. Blackwell en 1963, en el que se describían los efectos adversos de un IMAO, y observó que la sintomatología descrita coincidía exactamente con la experimentada por su propia mujer cuando comía ciertos quesos. Estos episodios fueron descritos con detalle en una carta que Rowe envió a Blackwell y que le puso sobre la pista de esta interesante asociación.

Este fenómeno se denomina **efecto queso**, y ha provocado que los pacientes que están siendo medicados con IMAO tengan que mantener una dieta estricta y eliminen alimentos ricos en tiramina, así como ciertas medicaciones que aumenten los niveles de NA y 5-HT (como los ISRS, los ATC o drogas como la cocaína).

Aparte de este efecto, los IMAO pueden producir múltiples efectos indeseables, aunque destacan, por su mayor incidencia, los de tipo vegetativo: sequedad de boca, estreñimiento, mareos, vómitos y sudoración. También se han descrito alteraciones de la libido, de la erección y la eyaculación.

#### 4.1.4. Avances en los IMAO: los IRMA

En los últimos años, se han dado ciertos avances con respecto a la actividad terapéutica y producción de efectos secundarios de los IMAO.

Uno de estos avances es la síntesis de fármacos inhibidores reversibles específicos de la MAO<sub>A</sub> y de inhibidores específicos de la MAO<sub>B</sub>. Como ya hemos comentado, es la inhibición de la MAO<sub>A</sub> la que está asociada a los efectos antidepresivos, mientras que los inhibidores de la MAO<sub>B</sub> se utilizan como tratamiento para impedir la progresión del Parkinson.

La introducción en la práctica clínica de los IRMA supone un gran avance en la psicofarmacología de la depresión, ya que aporta la posibilidad de hacer más segura la inhibición de la MAO<sub>A</sub> con similares efectos terapéuticos.

La inhibición irreversible de los IMAO clásicos era la que provocaba estos efectos indeseables en los pacientes, como el "efecto queso". Cuando el paciente que está tomando IRMA ingiere alimentos o sustancias ricas en tiramina, ésta producirá que se liberen más

aminas simpaticomiméticas, pero al contrario de lo que sucedía con los IMAO irreversibles, con los IRMA estas aminas desplazarán al inhibidor reversible de la enzima MAO, lo cual permitirá la correcta regulación de los niveles de neurotransmisor.

#### **4.1.5. Aplicaciones terapéuticas de los IMAO**

Los IMAO son utilizados como tratamiento para la depresión, aunque la multitud de efectos secundarios y sus acciones inespecíficas han hecho que se consideren hoy en día como agentes de segunda elección.

No obstante, en aquellos casos de intolerancia o falta de respuesta a los antidepresivos tricíclicos u otros antidepresivos, y también cuando la terapia electroconvulsiva es rechazada o no aconsejable, los IMAO pueden ser de gran ayuda.

Además, también son utilizados como tratamiento alternativo de los trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico y la fobia social, así como en trastornos obsesivo-compulsivos y en la bulimia.

## **4.2. Antidepresivos tricíclicos (ATC)**

### **4.2.1. Antecedentes históricos**

Los ATC fueron denominados así debido a su estructura química en forma de tres anillos.

Fueron sintetizados en las décadas de los cincuenta y sesenta del siglo XX, al mismo tiempo que se descubrieron otras moléculas con estructura química similar y que habían demostrado efectos antipsicóticos.

La comercialización del antipsicótico clorpromazina en 1952, y su rápida introducción en el campo de la psiquiatría, recordó al investigador suizo **Roland Kuhn** no sólo la estructura química de un antihistamínico con el que había estado trabajando años antes, sino también ciertos efectos farmacológicos. Esta observación motivó al investigador a solicitar nuevas muestras del antihistamínico, para evaluar sus propiedades en distintos trastornos psiquiátricos. Se le atribuye a Kuhn la introducción del primer ATC en el mercado: la **imipramina**.

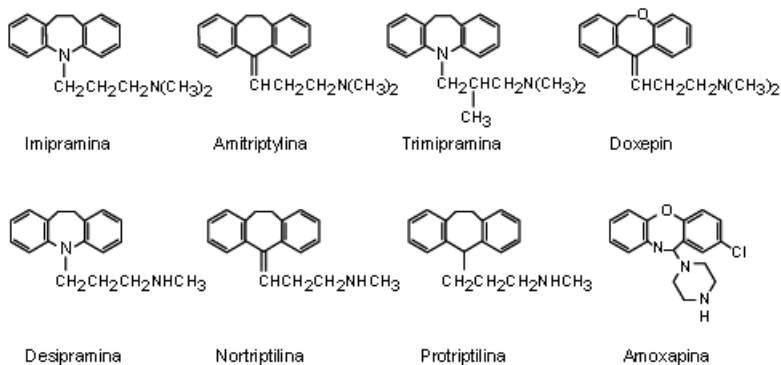
Cuando los ATC fueron probados en modelos de esquizofrenia, los resultados fueron decepcionantes y se descartaron como antipsicóticos. De todos modos, debido al rigor con el que se llevaron estas pruebas, fueron descubiertos sus efectos antidepresivos y finalmente se comercializaron como tratamiento para la depresión.

Hasta mucho después no se descubrieron los mecanismos mediante los cuales ejercían estos efectos.

#### 4.2.2. Mecanismos de acción de los ATC

El mecanismo básico por el cual los ATC ejercen su acción antidepresiva es el de bloquear las bombas de recaptación (transportadores) tanto de la 5-HT como de la noradrenalina y, en menor medida, de dopamina.

Los principales ATC son la imipramina, desipramina y amitriptilina.



Estructura química de algunos ATC.

Algunos ATC son más potentes en la inhibición de los transportadores de la 5-HT, y otros de la noradrenalina, aunque la mayoría bloquean los dos.

Los ATC son moduladores alostéricos negativos del proceso de recaptación del neurotransmisor.

Cuando los neurotransmisores, como la 5-HT o la noradrenalina, se unen a sus recaptadores selectivos, normalmente son transportados de nuevo a la neurona presináptica para su posterior inactivación. Cuando un antidepresivo se une a un sitio alostérico cercano al transportador del neurotransmisor, éste ya no es capaz de unirse allí, y bloquea de este modo la recaptación del neurotransmisor.

De esta manera los ATC provocan que ciertas monoaminas permanezcan durante mayor tiempo en el espacio sináptico, y potencian de este modo la acción de estos neurotransmisores.

Como ya hemos dicho, los ATC deben su nombre a su estructura química en forma de tres anillos. Aunque aquí nos hemos referido y seguiremos refiriendo a estas sustancias con este nombre, debemos saber que el término *antidepresivo tricíclico* resulta arcaico para la farmacología actual, ya que, por un lado, los antidepresivos que ejercen la acción de bloquear la recaptación de las aminas biógenas ya no son todos tricíclicos, por lo que podríamos denominarlos heterocíclicos y, por otro lado, los ATC no son meramente antidepresivos, sino que algunos de éstos tienen efectos contra el trastorno obsesivo-compulsivo y antipánico.

Por último, tenemos que saber que los ATC no sólo poseen la acción de bloquear la recaptación de la 5-HT y noradrenalina, sino que bloquean además receptores:

- colinérgicos muscarínicos,
- histaminérgicos, y
- adrenérgicos  $\alpha_1$ .

Algunos de estos antidepresivos tricíclicos también tienen la capacidad de bloquear los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, lo que puede contribuir a su acción terapéutica antidepresiva.

#### 4.2.3. *Efectos adversos*

Los efectos adversos de los ATC vienen provocados por estas otras acciones que acabamos de describir en el apartado anterior:

- El bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  origina una disminución en la presión sanguínea y mareos. La elevada cardiotoxicidad de los ATC es el posible efecto secundario potencialmente más peligroso.
- Las acciones anticolinérgicas en los receptores muscarínicos causan sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, taquicardia y déficit de memoria.
- El bloqueo de los receptores de histamina H<sub>1</sub> causan sedación, aumento de peso, hipotensión y potenciación del efecto de otros depresores del SNC.

Dependiendo del tipo de ATC, se darán en mayor o menor grado uno de estos efectos secundarios.

Un aspecto importante que se debe tener en cuenta es el **peligro por sobredosis** que puede acarrear la administración de estos fármacos. Los pacientes con trastornos del estado de ánimo pueden realizar intentos de suicidio ingiriendo estos fármacos de manera masiva.

Si se suspende la administración del ATC de manera súbita, se observarán síntomas de supresión como náuseas, vómitos, dolores abdominales o diarrea. En un ámbito central, es posible que se experimenten sueños agitados y alteraciones en la continuidad del sueño. Por esta razón, se recomienda siempre la reducción gradual del antidepresivo.

#### 4.2.4. *Aplicaciones terapéuticas de los ATC*

De igual modo que los IMAO, los ATC han pasado a ocupar un lugar secundario en el tratamiento de la depresión, tanto en Estados Unidos como en la mayor parte de Europa.

De todos modos, se continúa haciendo uso de estas sustancias e, incluso, en algunos países se encuentran entre los antidepresivos más frecuentemente prescritos, en Alemania y en varios países de Latinoamérica, además de ciertos países del Tercer Mundo, donde los

precios de los fármacos genéricos hacen que estas sustancias resulten mucho más baratas que los nuevos antidepresivos, sometidos todavía a la protección de patentes.

Algunos ATC también son utilizados como tratamiento para otros trastornos psiquiátricos distintos de la depresión, como el trastorno obsesivcompulsivo o las crisis de pánico.

## **5. Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y de NA**

### **5.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

#### **5.1.1. Antecedentes históricos**

En contraposición al descubrimiento de las acciones antidepresivas de los IMAO o los ATC, los ISRS fueron la primera familia de psicofármacos desarrollados siguiendo un procedimiento de diseño racional y dirigido.

Se buscó un fármaco capaz de actuar sobre un *locus* de acción concreto: la bomba de recaptación de 5-HT, evitando, además, otros sitios de acción que podrían suponer un aumento de efectos indeseables asociados al incremento de los niveles de NA, por un lado, y por mostrar una menor interacción con receptores  $\alpha_1$  y  $H_1$ , por otro.

En este sentido, los ISRS son fármacos pioneros, que se desarrollaron a partir de los conocimientos obtenidos por la experimentación con los antidepresivos clásicos basándose en la hipótesis monoaminérgica de la depresión.

#### **5.1.2. Mecanismos de acción de los ISRS**

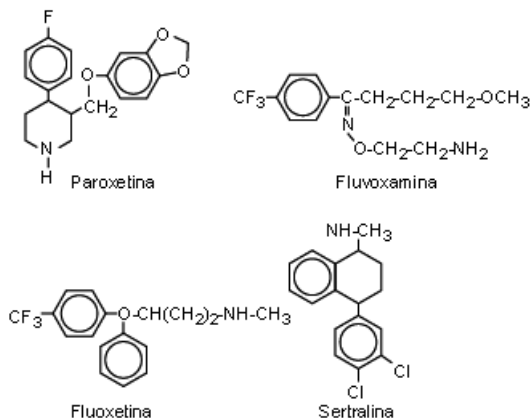
Los ISRS introducidos en la práctica clínica actual son fluoxetina (Prozac®), sertralina, paroxetina, fluvoxamina y, más recientemente, el citalopram.

Aunque cada uno de éstos pertenece a una familia química diferente, todos tienen algo en común:

Todos los ISRS inhiben la recaptación de 5-HT de una manera potente y selectiva. Pese a esta gran especificidad, éstos tienen otras acciones inespecíficas. Dependiendo del ISRS, tienen en mayor o menor medida acciones asociadas a lo siguiente:

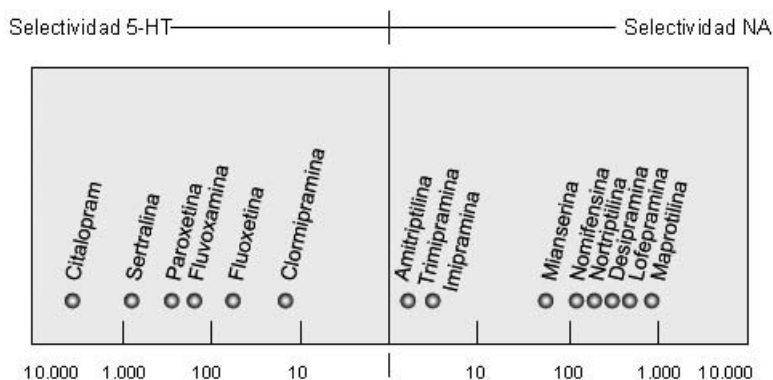
- cierto bloqueo de la recaptación de NA,
- cierto bloqueo de la recaptación de DA,
- acciones agonistas sobre el receptor 5-HT<sub>2C</sub>,
- acciones antagonistas muscarínicas colinérgicas, inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa e inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4).





Estructura química de los principales ISRS. Como podéis observar, cada uno tiene estructuras químicas distintas.

Estas diferencias en la estructura y especificidad explicarían que algunos pacientes muestren una mejor reacción ante uno de estos cinco fármacos y haría falsa la expresión de que “todos hacen lo mismo”.



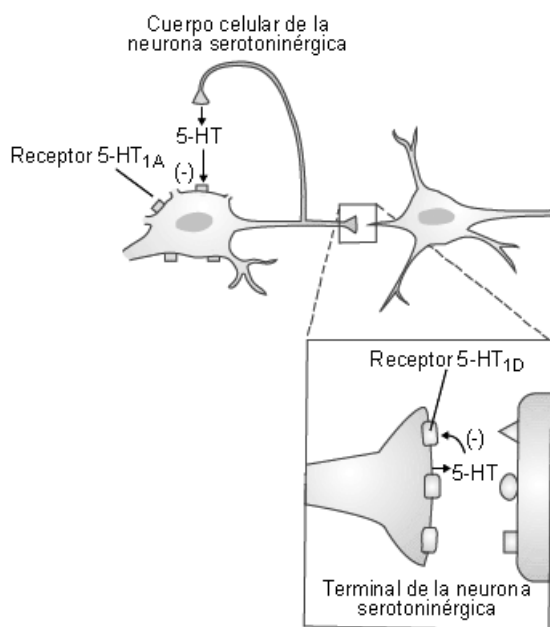
**Figura 16.** Cocientes de selectividad de distintos inhibidores de recaptación determinados *in vitro*. Los fármacos situados más hacia la izquierda son más selectivos para la inhibición de la recaptación de 5-HT, mientras que los situados a la derecha lo son para la NA.

Con la administración aguda de un ISRS, inhibimos la recaptación de la 5-HT bloqueando las bombas de transporte de este neurotransmisor en el espacio sináptico, y aumentan los niveles de éste.

Sin embargo, se ha observado que este aumento de neurotransmisor inicial se da mayoritariamente en la zona somatodendrítica y no tanto en las zonas de proyección de las neuronas serotoninérgicas. Con este aumento inicial de los niveles de neurotransmisor, observaríamos ya la aparición de los efectos secundarios de estos fármacos.

Con el aumento de los niveles de neurotransmisor, habrá una regulación a la baja compensatoria del número de receptores en las **zonas de proyección**.

En la **zona somatodendrítica** de las neuronas serotoninérgicas se localiza una gran cantidad de los receptores 5-HT<sub>1</sub> (p.ej., 5-HT<sub>1A</sub>), que en esta zona actúan como autorreceptores inhibitorios. La función de estos autorreceptores es, como recordaréis, la de frenar la actividad de la neurona inhibiendo la síntesis y liberación de más cantidad de neurotransmisor.

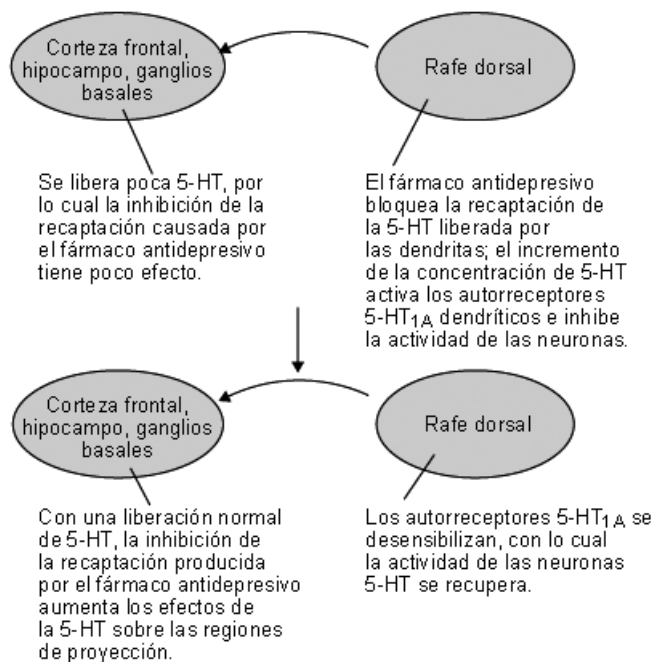


**Figura 17.** Autorreceptores serotoninérgicos. El receptor 5-HT<sub>1A</sub> se localiza en el soma celular y en las dendritas, y regula la tasa de descarga de las neuronas, así como la síntesis y liberación de 5-HT. El receptor 5-HT<sub>1D</sub> se localiza en las terminales nerviosas y regula la síntesis y liberación de 5-H.

Al desensibilizarse estos autorreceptores, ya no actuarán como un freno de la liberación de 5-HT, lo que provocará un aumento aún mayor del neurotransmisor y la neurona quedará desinhibida.

Este efecto será el que provocará el aumento significativo de liberación de 5HT en la sinapsis. Cuando se ocupa de los receptores postsinápticos (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, etc.), se tra-

duce la información a la neurona postsináptica mediante mecanismos de segundos mensajeros. Esto provocará cambios en la expresión génica de la neurona postsináptica, y se producirán, de esta manera, los efectos terapéuticos retardados de los antidepresivos. Estos cambios provocarán, a su vez, una regulación a la baja de los receptores postsinápticos que puede explicar la aparición de la tolerancia a los efectos secundarios.



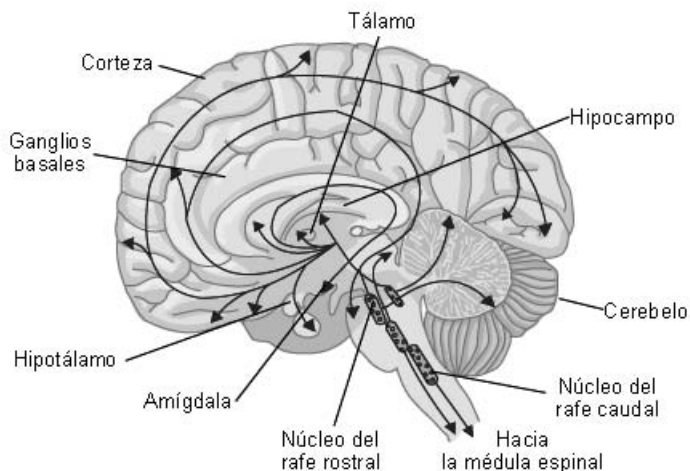
**Figura 18.** Esquema de la hipótesis de que el efecto terapéutico retrasado de los ISRS es provocado por la desensibilización de los autorreceptores inhibidores 5-HT<sub>1A</sub> en el rafe dorsal.

Parece que el efecto terapéutico antidepresivo está relacionado especialmente con las zonas de proyección del rafe mesencefálico hacia la corteza frontal y la amígdala.

Las proyecciones hacia el **hipotálamo** (hacia los centros de la regulación del apetito) podrían estar explicando su efectividad en trastornos como la bulimia y otros trastornos de la alimentación, mientras que las proyecciones a otras zonas como **ganglios basales** y **médula espinal** explicarían los efectos secundarios.

### 5.1.3. Efectos adversos

Estos fármacos tienen un menor número de efectos adversos que los antidepresivos clásicos, ya que se han eliminado las acciones indeseables de los mismos, provocadas



**Figura 19.** Proyecciones del sistema serotoninérgico.

especialmente por su efecto sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y de histamina. En líneas generales, su perfil de efectos secundarios, comparado con el de los ATC, implica menos efectos anticolinérgicos, menos sedación, menos aumento de peso y menos cardiotoxicidad.

### Fluoxetina

La fluoxetina (uno de los antidepresivos que más se prescriben en Estados Unidos, el famoso Prozac) tiene efectos sedantes mínimos (incluso puede provocar activación en pacientes) y escasos efectos anticolinérgicos. En la actualidad hay cierta polémica sobre su uso, puesto que la activación psicomotora que induce eleva la probabilidad de que un paciente deprimido cometa suicidio (ya que aumenta la energía corporal sin que se corrija la vivencia depresiva).

Aun así, con la administración sistémica de estos fármacos aparecen una serie de efectos adversos que se explican por el aumento de 5-HT en las zonas no implicadas en la depresión:

- La estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de la proyección que va desde el rafe a la corteza límbica podría causar **agitación mental aguda, ansiedad** o la inducción de los ataques de pánico que se pueden observar en algunos pacientes.
- La estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en los ganglios basales puede ocasionar cambios en el control motor debidos a la inhibición serotoninérgica de la neurotransmisión de la dopamina en esta zona.
- La estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en los centros del sueño en el tronco cerebral puede ocasionar **mioclonos** durante la noche (movimientos musculares rápidos).

- dos), y puede perturbar la fase del sueño paradójico y causar **despertares nocturnos**.
- La estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la médula espinal puede inhibir los reflejos espinales del orgasmo y la eyaculación (anorgasmia), y causar **disfunción sexual**.
  - La estimulación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> en el hipotálamo o en el tronco cerebral puede causar **nausea** o **vómitos**, respectivamente.
  - La estimulación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> en el tracto gastrointestinal puede provocar un incremento de la motilidad del intestino, calambres gastrointestinales y diarrea.

Aunque estos efectos secundarios no son un problema serio para la salud del paciente, sí que pueden llegar a ser molestos y, en muchos casos, suponen la interrupción del tratamiento. Por este motivo, el terapeuta debe explicar claramente que éstos sólo pasan al principio del tratamiento o, al menos, que se van atenuando, y lo importante que es que continúe con el tratamiento para una efectividad terapéutica.

#### **5.1.4. Aplicaciones terapéuticas de los ISRS**

Han reemplazado en gran medida a los ATC en la práctica clínica, ya que poseen propiedades inhibitoras de la recaptación de 5-HT más potentes y selectivas que los ATC. Además, al eliminar en gran medida las propiedades farmacológicas indeseables de los ATC, evitan también ciertos efectos secundarios asociados.

Por otro lado, los ISRS carecen del peligro de sobredosis que comparten todos los ATC.

Aunque todavía no es posible determinar *a priori* qué paciente responderá a un ISRS y quién responderá mejor a otro tipo de fármaco (como, por ejemplo, los IRN), se hipotetiza que quienes presentan depresión con síntomas predominantemente asociados a una deficiencia serotoninérgica (ansiedad, pánico, fobias, obsesiones, compulsiones, etc.) podrían responder mejor a estos fármacos.

Estos fármacos se utilizan como tratamiento para la depresión y también:

- como eutimizantes en el trastorno bipolar,
- en el trastorno obsesivocompulsivo,
- como antianorexígenos en los trastornos de la alimentación,
- en los ataques de pánico,
- en la fobia social, y
- en el trastorno de estrés postraumático.

## 5.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRN)

### 5.2.1. Antecedentes históricos

Fueron sintetizados en Europa a principios de los años setenta del siglo XX. Con estos fármacos se buscaba explorar el papel de la NA en los trastornos afectivos ya que, con la introducción de los ISRS en el mercado, toda la atención se había centrado en la 5-HT.

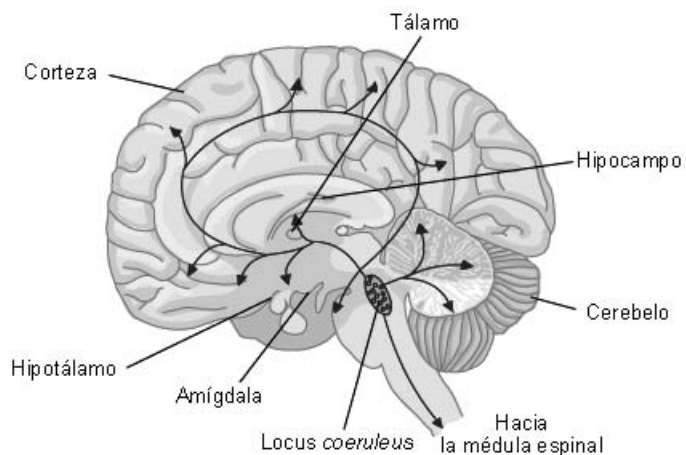
### 5.2.2. Mecanismos de acción de los IRN

El primer inhibidor selectivo de la recaptación de NA fue la reboxetina.

Estos fármacos aumentan los niveles de NA en la sinapsis de manera similar a los ISRS, pero actuando específicamente sobre los transportadores de NA.

Los ATC también ejercían este efecto, incluso de una manera más potente que sobre el receptor de 5-HT, pero, como recordaréis, estos fármacos mostraban otras acciones indeseables, como son el efecto antagonístico sobre los receptores  $\alpha_1$ , de histamina  $H_1$  y colinérgicos muscarínicos.

Como en el caso de los ISRS, si estudiamos las proyecciones del sistema noradrenérgico podremos entender sus efectos sobre la conducta.



**Figura 20.** Proyecciones del sistema noradrenérgico.

Los resultados de las investigaciones con animales de laboratorio llevadas a cabo apuntan a que los efectos antidepresivos de estos fármacos son debidos a la regulación a la baja de las vías que van desde el *locus coeruleus* (que como recordaréis, es la zona en la que

se concentran los somas de las neuronas NA) hacia la **corteza frontal**, en concreto de los receptores  $\beta 1$  postsinápticos.

Los efectos sobre la cognición vendrían regulados por la desensibilización de los receptores  $\alpha 2$  presinápticos de la misma vía, pero que proyectaría a otras zonas de la corteza frontal.

Los efectos sobre la mejora de la apatía, la fatiga y la lentitud psicomotriz podrían estar mediados por la vía que proyecta desde el *locus coeruleus* a la **corteza límbica**.

### 5.2.3. Efectos adversos

Como en el caso de los ISRS, estos fármacos no provocan los efectos indeseables que producían los antidepresivos clásicos. Sin embargo, debido a que no podemos controlar que incrementen la NA sólo en las zonas del SNC que están implicadas en la regulación de los trastornos afectivos, estos fármacos provocan también algunos efectos secundarios que se entienden si estudiamos la topografía de receptores para este neurotransmisor en el organismo.

La estimulación...

- de los receptores  $\beta 1$  en el cerebelo puede provocar activación motora o temblor.
- de los receptores noradrenérgicos en los centros cardiovasculares del tronco cerebral y en los que descienden por la médula espinal puede alterar la presión sanguínea.
- de los receptores  $\beta 1$  en el corazón puede provocar cambios en la frecuencia cardíaca.

### 5.2.4. Aplicaciones terapéuticas de los IRN

Las primeras indicaciones relativas al uso de la reboxetina muestran que su eficacia resulta, al menos, comparable a la de los ATC y los ISRS.

Además, la reboxetina puede **potenciar el funcionamiento social**, lo que puede convertir una respuesta apática en una remisión completa. Puede ser útil en casos de depresión grave, en depresiones que no respondan a otros antidepresivos y como complemento de los antidepresivos serotoninérgicos en casos difíciles.

La reboxetina constituye un buen complemento de los ISRS, mejor que el de los ATC, ya que no tiene las propiedades indeseables de éstos.

A pesar de que en la clínica se pueden llegar a utilizar, no está suficientemente documentado que los IRN mejoren la ansiedad generalizada, los ataques de pánico, las fobias, el trastorno obsesivo-compulsivo o los trastornos de la alimentación.

Estudios en animales de laboratorio sugieren que estos fármacos no sólo son útiles para la depresión, sino que potencialmente deberían mejorar la capacidad de trabajo, por un incremento en la atención y la memoria de trabajo.

## Pacientes con deficiencia NA

Se supone que aquellos pacientes que padecen de depresión con síntomas vinculados a la deficiencia de NA (es decir, depresión vinculada a fatiga, apatía y trastornos cognitivos notables, especialmente problemas a la hora de centrar y mantener la atención, lentitud en el procesamiento de la información y deficiencias en la memoria de trabajo), teóricamente deberían responder mejor a los agentes noradrenérgicos que a los serotoninérgicos.

El incremento noradrenérgico podría, incluso, estimular las funciones cognitivas en trastornos distintos a los del estado del ánimo, caracterizados por los déficits de atención y memoria, como la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención y las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia.

## 6. Nuevos antidepresivos

### 6.1. Antecedentes históricos

Como hemos comentado anteriormente, los ATC originarios tenían múltiples efectos farmacológicos. Muchos de éstos eran efectos indeseables para el tratamiento de los trastornos afectivos, y sólo causaban efectos secundarios molestos y, en algunos casos, peligrosos para los pacientes.

Este hecho llevó a la síntesis de diferentes agentes selectivos, como por ejemplo los ISRS o los IRN.

Sin embargo, a veces la selectividad puede resultar menos deseable que unos mecanismos farmacológicos múltiples, como en los casos difíciles que son resistentes al tratamiento con fármacos que tienen un mecanismo serotoninérgico selectivo.

De esta manera, los fármacos más recientes han explotado mecanismos farmacológicos múltiples, con la esperanza de favorecer potenciales sinergias entre dos o más mecanismos terapéuticos independientes.

En el caso de los antidepresivos, esto ha llevado al desarrollo de fármacos que exhiben una **polifarmacia intramolecular**, como es el caso de los IRSN duales, o en otros casos se puede optar por el uso de diferentes fármacos con distintas acciones al mismo tiempo que puedan resultar en esta sinergia buscada entre diferentes mecanismos de acción.

A continuación expondremos brevemente las características de estos nuevos psicofármacos, que en muchos casos están aún en fase de investigación.



## 6.2. Bloqueantes de la recaptación de NA y de DA (IRND)

### 6.2.1. Mecanismos de acción de los IRND

El bupropión es el agente prototípico del grupo de inhibidores de la recaptación de NA y DA (IRND).

Durante mucho tiempo, el mecanismo de acción del bupropión no ha estado muy claro, ya que sus propiedades de recaptación de NA y DA son muy débiles a pesar de mostrar unos efectos clínicos potentes. Parece que la actividad de este fármaco se debe a uno de sus metabolitos, que es psicoactivo y un bloqueador de la recaptación mucho más potente.

El efecto antidepresivo del bupropión vendría dado por la acción de uno de sus metabolitos activos.

De esta manera, el bupropión es en realidad un **profármaco**, es decir, un precursor que da lugar al compuesto activo, y es éste del fármaco original, metabolito, el auténtico mediador de su eficacia antidepresiva mediante el bloqueo de la recaptación de NA y DA.

### 6.2.2. Efectos adversos

Los efectos indeseados del bupropión son agitación, inquietud motora e irritabilidad, cefaleas, insomnio, náuseas, dificultades respiratorias, temblor y estreñimiento.

Una formulación del bupropión de liberación lenta y sostenida (bupropión SR, del inglés *slow release*) ha reemplazado en gran medida al bupropión de liberación inmediata, no sólo porque de esta manera la frecuencia de dosificación se reduce a dos veces al día, sino también debido al incremento de su tolerabilidad, especialmente a la aparente reducción de la frecuencia de los efectos secundarios asociados a la formulación de liberación inmediata.

En general, el bupropión SR es activador o, incluso, estimulante, seguramente debido al bloqueo de la recaptación de la DA que provoca un aumento en los niveles de DA (como en el caso de la cocaína y la anfetamina).

El bupropión SR no parece estar asociado a la producción de la molesta disfunción sexual que se puede dar con los ISRS (inhibición de los reflejos espinales del orgasmo y la eyacuación), debido seguramente a que éste carece de un componente serotoninérgico significativo.

### 6.2.3. Aplicaciones terapéuticas de los IRND

El bupropión puede ser un antidepresivo útil no sólo para los pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos serotoninérgicos de los ISRS, sino también para los pacientes resistentes al tratamiento con ISRS.

También resulta útil para reducir los niveles de ansiedad asociada al proceso de dejar de fumar. Así mismo, se han detectado efectos cognitivos positivos, especialmente mejoras en la memoria.

Un posible problema del uso de los inhibidores de la recaptación de DA como anti-depresivos es la posibilidad de que tengan un efecto sobre el sistema del refuerzo que lleve a un abuso en su consumo similar al abuso de estimulantes.

### **6.3. Bloqueadores de la recaptación de 5-HT y NA (IRSN): venlafaxina**

#### **6.3.1. Mecanismos de acción de la venlafaxina**

La venlafaxina es un inhibidor dual de la recaptación de 5-HT y la NA (IRSN). Esta clase de fármacos combinan las acciones de los ISRS y de los IRN en una misma molécula. La venlafaxina es el prototipo de esta clase de fármacos, y junto con la duloxetine y el milnacipran, los únicos IRSN comercializados para el tratamiento de la depresión.

Los ATC ya tenían estas propiedades de inhibir la recaptación de 5-HT y NA. Lo que hace diferentes a los IRSN es que, al contrario de lo que ocurría con los ATC, los IRSN no bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , ni los receptores colinérgicos muscarínicos, ni los receptores de histamina.

De esta manera, los IRSN son agentes de acción dual y selectivos para esta acción.

La potencia de inhibición para cada uno de estos neurotransmisores es diferente, y la más potente es la de la 5-HT, después la de la NA con una potencia moderada y, por último, la de la DA. Por tanto, podremos inhibir uno o más sistemas de neurotransmisores adecuando las dosis del fármaco.

A dosis bajas de venlafaxina, obtendremos un efecto derivado de la inhibición de la recaptación de la 5-HT. Si incrementamos la dosis a dosis altas, obtendremos también un efecto sobre los transportadores de NA y, si la incrementamos aún más, obtendremos también efectos sobre el transportador de la DA. Esto nos permite adecuar el perfil farmacológico en función del paciente que tengamos delante. La tendencia en psiquiatría es la de utilizar dosis elevadas para, así, explotar tanto el mecanismo sobre la 5-HT como sobre la NA.

Los mecanismos de acción de estos fármacos serían los mismos que los de los ISRS y los IRN, es decir, inhibir el transporte de estos neurotransmisores y provocar de esta manera que permanezcan un mayor tiempo en la sinapsis estimulando los receptores, y produciendo finalmente cambios en la expresión génica de las neuronas mediante sistemas de segundos mensajeros.

Sin embargo, se cree que esta acción de la 5-HT y la NA no es sumativa, sino que se produce una **sinergia farmacológica** entre estos sistemas de neurotransmisores y, en con-

secuencia, se aumenta su eficacia. Teóricamente, esto podía explicar por qué el bloqueo dual de la recaptación de 5-HT/NA puede producir sinérgicamente efectos antidepresivos en algunos pacientes.

Esta hipótesis se basa en lo siguiente:

- La venlafaxina ha producido unos índices de remisión más altos que los ISRS.
- La venlafaxina parece aumentar su eficacia a medida que se aumenta la dosis, y ejercer un mayor efecto sobre el recaptador de NA.

### **6.3.2. Efectos adversos**

Este fármaco es generalmente bien tolerado, y muestra unos efectos adversos similares a los ISRS. El principal efecto adverso de este fármaco son las náuseas.

Actualmente, la venlafaxina está disponible en una formulación de liberación prolongada (venlafaxina XR), lo que no sólo permite su administración una vez al día, sino que también aumenta la tolerabilidad al disminuir significativamente los efectos adversos asociados a la medicación.

### **6.3.3. Aplicaciones terapéuticas de los IRSN**

Los IRSN no sólo son eficaces antidepresivos, sino que pueden tener algunas ventajas terapéuticas sobre los ISRS, como en pacientes resistentes al tratamiento con fármacos con acciones serotoninérgicas selectivas.

Además, la venlafaxina XR es eficaz contra la ansiedad generalizada. De hecho, de los antidepresivos conocidos sólo la venlafaxina XR está aprobada para su tratamiento además de como antidepresivo.

En el mismo sentido, se ha observado que los ATC también tienen efectos ansiolíticos, pero nunca se han comercializado para el tratamiento de la ansiedad generalizada, entre otras cosas (p.ej., efectos adversos) por el riesgo que representa una sobredosis.

Podemos obtener este mecanismo de la acción dual no sólo administrando venlafaxina, sino también combinando un ISRS con reboxetina.

La sibutramina es otro inhibidor dual de la recaptación de 5-HT/NA, aprobada para el tratamiento de la obesidad, pero no para la depresión.

## **6.4. Antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> / inhibidores de la recaptación de 5-HT (ASIR)**

### **6.4.1. Mecanismos de acción de los ASIR**

Estos fármacos tienen una acción dual sobre el sistema serotoninérgico.

Los ASIR actúan ejerciendo una combinación entre un potente antagonismo de los receptores de 5-HT<sub>2A</sub> junto con un bloqueo, menos potente, de la recaptación de 5-HT.

La nefazodona es el miembro prototípico del grupo ASIR de antidepresivos. Otro fármaco de esta familia es la trazodona.

La nefazodona tiene otras acciones paralelas, como es la inhibición de la recaptación de NA. También bloquea los receptores  $\alpha_1$ , pero las consecuencias clínicas de esto generalmente no son importantes.

Como recordaréis, la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> mitiga la estimulación de los 5-HT<sub>1A</sub>. Es decir, cuando los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se estimulan, ejercen un efecto inhibidor en la neurona postsináptica. En el caso de que los 5-HT<sub>2A</sub> también estén estimulados (en situaciones normales sucede de esta manera), los efectos inhibidores sobre la neurona postsináptica de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> son menores, ya que los 5-HT<sub>2A</sub> los contrarrestan mediante mecanismos de segundos mensajeros.

Estos fármacos, por lo tanto, están potenciando la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, ya que bloquean los 5-HT<sub>2A</sub> cuando la 5-HT está en el espacio sináptico (lo está durante más tiempo porque hemos inhibido el transportador de 5-HT).

Parece que el efecto clínico de estos fármacos se realiza mediante esta potenciación de los efectos de la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, ya que si sólo bloqueamos los receptores 5-HT<sub>2A</sub> mediante antagonistas específicos, sin aumentar los niveles de 5-HT mediante la inhibición de su transportador, no obtenemos un efecto clínico antidepresivo especialmente eficaz.

La combinación del agonismo 5-HT<sub>1A</sub> indirecto con el antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> directo constituye otro ejemplo de “polifarmacia intramolecular” que explota la sinergia existente entre estos dos mecanismos y sugiere, de nuevo, que a veces dos mecanismos antidepresivos pueden ser mejores que uno.

### **6.4.2. Efectos adversos**

Los efectos adversos de los ASIR se podrían comparar a los de los ISRS. Sin embargo, hay una clara diferencia. Con los ASIR estamos bloqueando también los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, cuya estimulación media una gran parte de los efectos secundarios que aparecen con la administración de los ISRS.

Por tanto, al bloquear estos receptores no se producirá la agitación o la ansiedad que estaba provocada por la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de la corteza lím-

bica, ni tampoco las disfunciones sexuales debidas a la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la médula espinal.

Un efecto secundario molesto, aunque poco frecuente, de la trazodona es el priapismo (erecciones prolongadas, habitualmente dolorosas), que se pueden tratar inyectando en el pene agonistas adrenérgicos  $\alpha$  para revertir este efecto e impedir el daño vascular.

### **6.4.3. Aplicaciones terapéuticas de los ASIR**

La trazodona se utiliza principalmente como complemento de los ISRS, debido a que no sólo aumenta su tolerabilidad al bloquear sus efectos secundarios asociados a la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, como el insomnio y la agitación, sino que también puede potenciar su eficacia terapéutica, quizá explotando la sinergia de bloquear los receptores 5-HT<sub>2A</sub> al tiempo que se estimulan los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

La experiencia clínica sugiere que la nefazodona también puede ser útil en el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno de ansiedad generalizada.

## **6.5. Mirtazapina**

### **6.5.1. Mecanismos de acción de la mirtazapina**

El bloqueo de la bomba de recaptación de las diferentes monoaminas o de la enzima MAO no son los únicos mecanismos para incrementar la 5-HT y la NA. Otra manera de elevar los niveles de estos neurotransmisores es bloquear los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ .

Aunque no se dispone en el mercado de un antagonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$ , sí se dispone de un fármaco antidepressivo con destacadas propiedades  $\alpha_2$ : la mirtazapina.

La mirtazapina no bloquea ningún transportador monoaminérgico, pero además de sus potentes acciones antagonistas en los receptores  $\alpha_2$  tiene también acciones antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, y en los receptores de histamina.

Las propiedades antagonistas 5-HT<sub>2A</sub> pueden contribuir a las acciones antidepressivas de la mirtazapina. Estas mismas propiedades antagonistas 5-HT<sub>2A</sub>, además de las propiedades antagonistas 5-HT<sub>2C</sub> y las propiedades antihistamínicas H<sub>1</sub>, pueden contribuir a sus propiedades ansiolíticas e hipnóticas sedantes.

Al bloquear los receptores de 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub> se evitan los efectos adversos asociados a su estimulación, especialmente ansiedad, náuseas y disfunciones sexuales. Sin embargo, el bloqueo de los receptores de 5-HT<sub>2A</sub> y antihistamínicos H<sub>1</sub> explica el efecto sedante, y el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> y de H<sub>1</sub> explicaría el aumento de peso asociado a este fármaco.

Bloqueando los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  obtenemos dos efectos importantes:

- Como es necesario recordar, la NA interrumpe su propia liberación cuando ésta ocupa los **autorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos** en las neuronas noradrenérgicas. Si bloqueamos estos autorreceptores obtendremos una desinhibición de la neurona, ya que la NA no puede interrumpir su propia liberación.
- Por otro lado, la NA regula la liberación de 5-HT, concretamente interrumpe su liberación interactuando con los **heterorreceptores  $\alpha_2$  presinápticos** de las neuronas serotoninérgicas. Si bloqueamos estos receptores  $\alpha_2$  en las neuronas serotoninérgicas, la NA no podrá inhibir la liberación de 5-HT, con lo que las neuronas serotoninérgicas resultarán también desinhibidas, lo que provocará un aumento de los niveles de 5-HT.

### ***6.5.2. Aplicaciones terapéuticas de la mirtazapina***

Además de su eficacia como antidepresivo de primera línea, la mirtazapina puede ver incrementada su eficacia debido a su mecanismo de acción dual, especialmente en combinación con otros antidepresivos que bloquean la recaptación de 5-HT y/o de NA.

La mirtazapina puede ser útil también para el tratamiento del trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y en otros trastornos de ansiedad, aunque no se ha investigado detenidamente para estas indicaciones.

## **7. Eutimizantes**

### **7.1. Las sales de litio**

#### ***7.1.1. Antecedentes históricos***

Durante muchos años, el único tratamiento para la manía era la sedación. Antes de la llegada de los neurolépticos, habitualmente se trataba a los pacientes maníacos con fuertes dosis de barbitúricos, que actuaban básicamente sedando al paciente.

Después se optó por neurolépticos, como la clorpromazina, para los casos de manía, ya que estas drogas no hacían dormir al paciente, si bien no actúan sobre el trastorno maníaco o bipolar subyacente.

El litio es el eutimizante por excelencia. A diferencia de los neurolépticos, el litio no produce sedación, ni transforma la fase maníaca en una fase con sintomatología depresiva.

Las sales de litio ya se utilizaban durante el siglo XIX en el tratamiento de algunas enfermedades como la gota, el cáncer, la epilepsia, etc. Sin embargo, su aplicación terapéutica en los trastornos del estado de ánimo no llega hasta la década de los cuarenta del siglo XX.

El descubrimiento de los efectos del litio en los trastornos del estado de ánimo también se realizó por casualidad. Todo el mérito del hallazgo de los efectos antimaniacos del litio se atribuye a un psiquiatra australiano llamado John Cade.

Cade tuvo la idea de tratar con litio a pacientes que mostraban manía, y la eficacia de la droga se manifestó ya en el primer paciente al que se le administró. Sin embargo, las hipótesis en las que Cade se apoyaba para pensar en la eficacia de este fármaco –basadas en la experimentación animal– eran totalmente erróneas.

### **John Cade**

Cade sostenía la falsa teoría de que la manía era causada por una toxina que, además de aparecer en el cerebro, se excretaba también por la orina. Bajo esta suposición, recogió muestras de orina de los pacientes maniacos, de esquizofrénicos de su clínica y también de personas sin enfermedad psiquiátrica que le servían como controles. Pensó que el ácido úrico era la toxina esperada y lo mezcló con carbonato de litio para mejorar su solubilidad. Inyectó estas sustancias a los conejillos de indias y pareció que los calmaba.

Impresionado por estos efectos en la conducta de los conejillos de indias, decidió administrar esta sustancia a sus pacientes, con éxito terapéutico.

Hoy en día sabemos que la orina de los pacientes maniacos no presenta ninguna toxina.

Los descubrimientos de Cade acerca de los impresionantes efectos del litio en pacientes maniacos pasaron desapercibidos durante mucho tiempo, seguramente por su falta de reputación científica internacional.

En los años sesenta del siglo XX, un psiquiatra danés llamado Mogens Schou administró sales de litio a una serie de enfermos maniacos y confirmó todas las observaciones de Cade.

### **7.1.2. Mecanismos de acción del litio**

El litio es un metal alcalino, con propiedades químicas similares al calcio y al magnesio. El litio es el metal más ligero de la naturaleza.

Se encuentra muy extendido en la naturaleza en forma de sales, y en el organismo humano se han detectado concentraciones séricas muy bajas de litio, aunque se desconoce cuál es su función endógena.

El litio es capaz de contrarrestar la sintomatología maniaca (insomnio, agitación, verborrea, hiperactividad, etc.) y de prevenir o disminuir la intensidad de los episodios del trastorno bipolar.

No se conoce exactamente cuál es el mecanismo de acción del litio, aunque se han descrito algunas de sus acciones sobre el organismo. Tendría el papel de impedir las fluctuaciones excesivas del humor, tanto hacia la manía como hacia la depresión.

Se ha descrito que el litio afecta al metabolismo de las monoaminas y que actúa sobre los sistemas de segundos mensajeros, concretamente sobre el recambio de fosfoinosítidos.

El litio inhibe la formación de algunos segundos mensajeros, como los fosfoinositoles, y provoca de esta manera una reducción de la respuesta de las neuronas en las que estos mensajeros actúan.

Existen en el SNC canales de sodio voltaje-dependientes no muy específicos. El litio posee la capacidad de atravesarlos, debido a su estructura química, y de esta manera puede sustituir otros cationes. Este fenómeno provoca importantes modificaciones en la transmisión del potencial de acción. Además, también podría competir por el paso a través de los canales de calcio voltaje-dependientes, y afectar a los procesos de liberación de neurotransmisores.

Al contrario de lo que producían los antidepresivos, el litio inhibe la liberación de la dopamina y la noradrenalina y facilita la recaptación y el almacenamiento de estas catecolaminas, y disminuye de esta manera su concentración en la hendidura sináptica y, por tanto, la estimulación sobre sus receptores. Este efecto inhibitor sobre estas catecolaminas no es extensivo a las indolaminas, ya que el litio incrementa la liberación de 5-HT en el hipocampo.

El litio actúa normalizando los sistemas del SNC hiperactivados, y no afecta al estado basal de estos sistemas.

El litio también inhibe parcialmente la hormona antidiurética, la hormona tiroidea y la histamina.

### **7.1.3. Efectos adversos**

El litio es un fármaco generalmente bien tolerado. En la fase inicial del tratamiento pueden aparecer manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y anorexia), manifestaciones cardíacas, polidipsia (ingesta masiva de líquidos), poliuria (micción excesiva), fatiga y debilidad muscular.

También pueden aparecer temblores, así como una disminución de las hormonas tiroideas circulantes ( $T_3$  y  $T_4$ ) y un aumento de la tirotropina (TSH), lo que puede provocar alteraciones tiroideas y aumento de peso. Por todo esto se deben realizar controles periódicos de las concentraciones de litio en sangre, así como analíticas completas en las que se contemplen los niveles de hormonas tiroideas.

Se ha observado una influencia del litio sobre las funciones cognitivas, normalmente en el sentido de un detrimento de éstas, aunque recientemente se está discutiendo este punto y se han obtenido resultados en los que el litio mejora el rendimiento cognitivo en niños con trastornos del estado de ánimo y problemas de control de impulsos.

### **7.1.4. Aplicaciones terapéuticas del litio**

Los usos clínicos del litio están perfectamente establecidos y su eficacia en los cuadros maníacos, reconocida.



Las sales de litio constituyen el tratamiento de primera elección de las fases maníacas de los trastornos afectivos bipolares, así como herramientas profilácticas indispensables en la prevención de episodios cíclicos de la enfermedad maniaco-depresiva.

Aunque los resultados no son aún concluyentes, el marco de aplicación del tratamiento con litio se está ampliando a trastornos esquizoafectivos, tensión premenstrual, trastornos en el control de impulsos, agresividad episódica con carácter explosivo, trastornos obsesivo-compulsivos y abuso episódico de alcohol.

El litio no resulta un tratamiento demasiado efectivo en pacientes cicladores rápidos con trastorno bipolar, en el que se recomienda el uso del ácido valproico (valproato), un fármaco también con un gran abanico de mecanismos de acción.

## **7.2. Alternativas al litio**

### **7.2.1. Introducción**

Existen diferentes alternativas al tratamiento con litio en los cuadros maníacos, cuya eficacia varía considerablemente. Entre estas alternativas, se encuentran las siguientes:

- Neurolépticos clásicos (como el haloperidol), que se suelen administrar conjuntamente con las sales de litio en las fases iniciales de los episodios agudos de manía.
- Antipsicóticos atípicos (como la clozapina).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (flouxetina).
- Bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo).
- Antagonistas de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos (clonidina).
- Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol).
- Benzodiazepinas (clonazepam).
- Antiepilépticos.

De todos éstos, los más utilizados son los antiepilépticos, entre los que destacan la carbamacepina y el ácido valproico. Los ISRS, como la fluoxetina, también han mostrado ser eficaces.

### **7.2.2. Carbamacepina**

La carbamacepina tiene una estructura química muy similar a la de los ATC, y muestra propiedades anticonvulsivantes contrastadas.

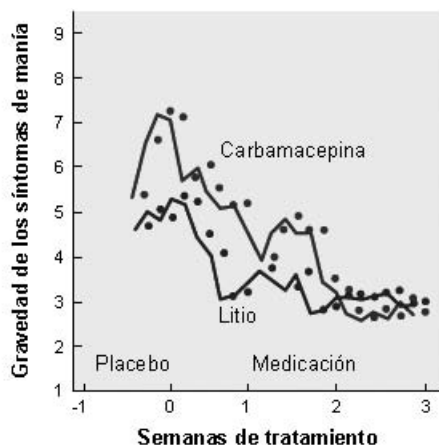
El primer ensayo clínico utilizando esta sustancia como estabilizador del estado de ánimo fue llevado a cabo en 1973 por un grupo de investigadores japoneses. Estructura química de la carbamacepina.

En lo que respecta a sus mecanismos de acción, se le ha atribuido la capacidad de bloquear el incremento de los niveles de AMPc dependiente de calcio y el antagonismo de los receptores de adenosina. En cuanto a su poder anticonvulsivante, muestra efectos inhibidores sobre descargas nerviosas en un ámbito del hipocampo.

Actualmente se utiliza la carbamacepina en el tratamiento de los trastornos bipolares en los siguientes casos:

- Pacientes resistentes a la terapia con sales de litio.
- Pacientes cicladores rápidos o situaciones mixtas, que responden pobremente al litio.

Al contrario que el litio, se pone en duda su eficacia como herramienta profiláctica. Debido a la disminución del componente de agresividad en los individuos, algunos autores han descrito su posible utilidad en pacientes con un elevado riesgo de suicidio.



**Figura 21.** Efectos del litio y la carbamacepina sobre los síntomas de la manía en pacientes con trastorno bipolar. Los dos tratamientos son eficaces en comparación con el placebo.

### 7.2.3. Ácido valproico (*valproato*)

El ácido valproico es un anticonvulsivante con unas características estructurales muy diferentes al resto de los fármacos antiepilépticos, con un gran abanico de mecanismos de acción, que incluyen la potenciación de la transmisión gabaérgica, la reducción de la transmisión y/o los efectos de los aminoácidos excitadores, el bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes y la modulación de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica.

Sus efectos terapéuticos y sedantes seguramente vienen fundamentalmente de su acción sobre el GABA, que como recordaréis es un neurotransmisor con efectos inhibidores. El ácido valproico aumenta la síntesis del GABA, e incrementa de esta manera sus efectos postsinápticos.

Los estudios clínicos realizados administrando ácido valproico como eutimizante muestran una eficacia similar a la de la carbamacepina. Sin embargo, muestra una mayor eficacia como tratamiento profiláctico.

Actualmente, se utiliza el ácido valproico en el tratamiento de los trastornos bipolares en los siguientes casos:

- Pacientes resistentes a la terapia con sales de litio.
- Pacientes cicladores rápidos o situaciones mixtas, que responden pobremente al litio o presentan intolerancia muy acusada al litio.

En estos casos, el ácido valproico está desplazando el uso de las sales de litio, ya que muestra una mayor eficacia.

## Capítulo VI

# Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de ansiedad

*Diego Redolar Ripoll*

## 1. Ansiedad y trastornos de ansiedad

La ansiedad es una respuesta normal ante situaciones que amenazan nuestra propia integridad e incluso nuestra supervivencia. No obstante, deja de ser una respuesta adaptativa cuando su intensidad es excesiva, o bien cuando es desencadenada por estímulos que no presentan un daño potencial para el sujeto. El rasgo común de los trastornos de ansiedad es la aparición de una sensación de angustia acompañada de manifestaciones tanto subjetivas como objetivas. Estas manifestaciones se caracterizan por una elevada reactividad de la rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA) y por la aparición de una intensa sensación de miedo con un deseo de escapar o evitar la situación.

En definitiva, podemos decir que la ansiedad es una respuesta adaptativa.

### 1.1. Aspectos biológicos de trastornos específicos

#### 1.1.1. Ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizado se caracteriza por la presencia de preocupaciones excesivas o que no se corresponden con la realidad del sujeto, durante un largo periodo de tiempo (superior a los seis meses).

La sintomatología principal incluye la hiperactivación del SNA, un aumento de la tensión muscular y motora y un aumento del estado de vigilancia acompañado de una creciente dificultad de concentración.

#### *Bases neuroquímicas*

Esta patología responde terapéuticamente a la administración de benzodiazepinas

(sustancias que ejercen su efecto modulando alostéricamente la actividad del complejo receptor GABA<sub>A</sub>).

Algunos autores sugieren que podrían existir agonistas inversos endógenos del receptor para las benzodiazepinas. Estas sustancias podrían ser las responsables de inducir estados de ansiedad generalizada. Otros fármacos que poseen propiedades ansiolíticas como el etanol y los barbitúricos también facilitan la funcionalidad del GABA<sub>A</sub>.

No obstante, podría haber otros sistemas de neurotransmisión implicados en esta afectación, dado que muchos pacientes también responden a la administración de anti-depresivos tricíclicos y a la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

### 1.1.2. Ataques de pánico

Las crisis de pánico se caracterizan por una sensación de muerte inminente, acompañada por una intensa actividad simpática. Son ataques con una duración variable de entre quince y treinta minutos, que ocurren de manera inesperada ante situaciones que no elicitán respuestas de miedo.

Los ataques de pánico son episodios de terror inesperados, breves y de naturaleza recurrente, sin una causa claramente identificable.

#### *Bases neuroquímicas*

Se ha podido comprobar que existen determinadas sustancias que pueden generar ataques de pánico:

- La activación de las neuronas noradrenérgicas del Locus coeruleus (LC) induce crisis de angustia. La administración de yohimbina (una sustancia que activa las neuronas noradrenérgicas bloqueando los autorreceptores  $\alpha_2$ ) reproduce los síntomas en pacientes con ataques espontáneos, pero es inefectiva en controles sanos, a menos que reciban una dosis muy alta. Por su parte, la clonidina (agonista  $\alpha_2$  que inhibe la liberación de noradrenalina) disminuye los niveles de ansiedad en pacientes con ataques de pánico.
- La estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos periféricos mediante la administración de isoproterenol (agonista  $\beta$  no selectivo) puede dar lugar a ataques de pánico.
- Parece que sustancias de naturaleza serotoninérgica, como la metilclorofenilpiperacina (agonista parcial 5-HT) o la ritanserina (antagonista selectivo 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub>), producen efectos ansiógenos en pacientes con ataques de pánico, aunque existen datos contradictorios. Además, hay evidencias que demuestran que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son efectivos en el tratamiento de las crisis de pánico.
- La administración de lactato de sodio induce ataques de pánico. Recientes estudios

han sugerido que el pánico generado por la infusión de lactato podría deberse a la estimulación de los receptores noradrenérgicos del LC.

- Los cambios en los niveles de CO<sub>2</sub> pueden generar crisis de pánico en pacientes, pero no en sujetos sanos. Este efecto se puede minimizar con la administración de ISRS.
- Los fármacos agonistas inversos y antagonistas del receptor para las benzodiazepinas pueden inducir crisis de pánico.
- La colecistoquinina (CCK) es un péptido capaz de producir crisis de pánico. Específicamente, el receptor implicado es el CCK<sub>B</sub>, dado que los pacientes con trastorno de pánico son más sensibles que los controles a los efectos de los agonistas de este receptor (por ejemplo, el CCK-4 o la pentagastrina).
- Los pacientes con trastorno de pánico tienen mayores niveles en sangre de neuro péptido Y.

### *Bases genéticas*

Algunos estudios han mostrado un patrón de herencia autosómica dominante en el ataque de pánico, en función de un gen ubicado en el cromosoma 16.

Por ejemplo, se ha visto que la heredabilidad en pacientes de primer grado es de un 17%, mientras que en gemelos monocigóticos concordantes es de un 31%.

### *Bases neuroanatómicas*

Algunos estudios con técnicas de neuroimagen indican que las cortezas prefrontal y temporal anterior están relacionadas con los ataques de pánico:

- Se ha observado una disminución de la actividad cerebral en las cortezas orbitofrontal derecha, cingulada anterior y temporal anterior.
- SE ha encontrado un descenso del flujo sanguíneo en la corteza frontal de personas a las que se les ha inducido experimentalmente una crisis de pánico.
- Diversos autores han encontrado alteraciones en el lóbulo temporal (lesiones en la sustancia blanca y dilatación de los ventrículos laterales) en el 40% de los pacientes con ataques de pánico.
- Se ha podido comprobar que los pacientes a los que se les puede inducir ataques de pánico mediante la administración de lactato de sodio presentan un aumento anómalo del flujo sanguíneo en el área parahipocampal derecha.
- Se ha encontrado un incremento del metabolismo de la glucosa en el hipocampo izquierdo y en el área parahipocampal en sujetos con ataques de pánico.

Otros estudios han relacionado los trastornos de pánico con estructuras subcorticales como la amígdala y el LC.

En definitiva, los trastornos de pánico se han relacionado con anomalías en la corteza prefrontal y temporal, y en estructuras como la amígdala, el hipocampo y el LC.

### 1.1.3. Trastorno de estrés postraumático (PTSD)

Se puede definir el PTSD como aquellas secuelas psicológicas y neurobiológicas que pueden aparecer después de un acontecimiento extremadamente estresante (por ejemplo, en combatientes de una guerra, en prisioneros de los campos de concentración, en víctimas de agresiones sexuales y físicas, o en víctimas de desastres naturales).

La manifestación del trastorno son episodios de miedo y temor recurrentes que a menudo son desencadenados por estímulos asociados al trauma inicial. De este modo, uno de los rasgos característicos de este trastorno es que la memoria de la experiencia traumática es muy persistente y puede ser reactivada por diferentes estímulos y situaciones estresantes. No obstante, las personas que sufren esta afectación tienden a evitar los estímulos asociados al trauma, y se produce de este modo un tipo de paralización de su propia respuesta emocional.

En resumen, la sintomatología característica de este trastorno incluye evocaciones recurrentes del acontecimiento traumático, episodios de *flashback*, intenso malestar psicológico y diferentes reacciones fisiológicas.

#### *Bases neuroquímicas*

En distintos estudios en personas con este trastorno se han observado incrementos en los niveles plasmáticos de noradrenalina y de adrenalina. También se ha mostrado una importante reducción de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos periféricos en pacientes con PTSD, probablemente debida a la acción de un mecanismo compensatorio por la elevación crónica en los niveles de catecolaminas.

La administración de yohimbina en ex combatientes de guerra con PTSD induce ataques de pánico. Además, la infusión tanto de clonidina como de propanolol (que actúan disminuyendo la transmisión noradrenérgica) disminuye la sintomatología del PTSD.

La memoria asociada a las experiencias traumáticas se ha asociado con una hiperactivación noradrenérgica de las neuronas del LC, con una reactividad autonómica muy intensa y con el sistema de memoria que implica a la amígdala, sobre todo al complejo basolateral.

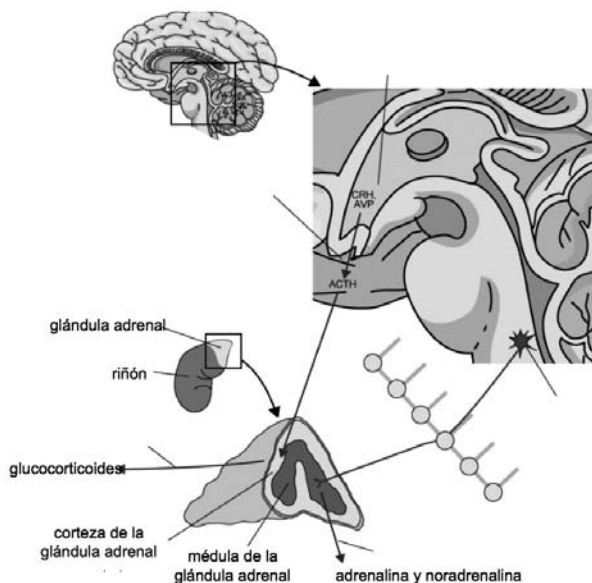
Las manifestaciones asociadas al PTSD producen un incremento sustancial de la actividad adrenérgica cerebral y periférica.

#### *Bases neuroendocrinas*

El estrés es una respuesta adaptativa que induce la activación del eje hipotálamohipofiso-adrenal (HPA) que produce la liberación de catecolaminas y de glucocorticoides. Su función es la movilización rápida de recursos por parte del sujeto, para hacer frente de manera satisfactoria a una situación que puede amenazar su integridad.

Los pacientes con PTSD muestran las características siguientes:

- Disminución de la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal.



**Figura 1.** Control de la secreción de adrenalina, noradrenalina y glucocorticoides por el eje HPA.

- Un aumento de los niveles de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), provocado por el déficit de cortisol en sangre.
- Aumento del número de receptores para glucocorticoides, probablemente como respuesta compensatoria al déficit de cortisol.
- Aumento de la respuesta ante la administración de corticoides sintéticos como la dexametasona. La dexametasona debería producir una retroalimentación negativa del eje HPA, y en este caso el efecto está potenciado.

### *Bases neuroanatómicas*

Diferentes estudios de neuroimagen en pacientes con PTSD han mostrado un aumento del flujo sanguíneo en la amígdala, en la corteza cingular anterior, en el polo anterior del lóbulo temporal, en la corteza orbitofrontal y en la corteza insular, así como una disminución de la actividad de la corteza frontal inferior izquierda.

Distintos estudios de resonancia magnética han puesto de manifiesto un menor volumen del hipocampo en los pacientes con PTSD.

Los pacientes con PTSD presentan alteraciones del eje MPA y de distintas estructuras límbicas, paralímbicas y del córtex asociativo.

### *Modelo psicobiológico del PTSD*

Algunos autores han sugerido un modelo psicobiológico basado en la activación de



dos sistemas neurales: el sistema de la amígdala (como principal estructura moduladora de la memoria emocional), que es responsable de las asociaciones establecidas en la respuesta de miedo condicionada que sufren los pacientes con PTSD, y el sistema que implica a diferentes componentes neuroquímicos y endocrinos del tronco y del hipotálamo.

#### 1.1.4. Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Se trata de un trastorno multidimensional, ya que puede incluir tanto obsesiones como compulsiones.

**Tabla I.** Diferente sintomatología obsesiva y compulsiva del trastorno

Síntomas	Porcentaje de pacientes
<b>Obsesiones</b>	
Suciedad, gérmenes o toxinas ambientales.	40
Algo terrible debe pasar (incendio, muerte o enfermedad de uno mismo o de un ser querido).	24
Simetría, orden o precisión.	17
Obsesiones religiosas.	13
Secreciones o desechos corporales (orina, deposiciones, saliva).	8
Números de la buena suerte o de la mala suerte.	8
Pensamientos, imágenes o impulsos sexuales prohibidos, agresivos o perfectos.	4
Miedo de hacer daño a los demás o a uno mismo.	4
Asuntos domésticos.	3
Palabras, música o sonidos intrusivos y disparatados.	1
<b>Compulsiones</b>	
Lavarse las manos, ducharse, bañarse, limpiarse los dientes o acicalarse de manera excesiva o ritualizada.	85
Repetición de rituales (entrar y salir por una puerta, levantarse y sentarse en una silla).	51
Comprobaciones (puertas, cerraduras, gas de la cocina, aparatos electrodomésticos, freno de mano del coche, itinerario que hay que seguir, deberes).	46
Eliminar contaminantes procedentes de contactos.	23
Tocar.	20
Evitar daños a uno mismo o a los demás.	16
Ordenar o disponer.	17
Contar.	18
Acumular o coleccionar.	11
Limpiar la casa u objetos inanimados.	6
Rituales variados (como escribir, moverse, hablar).	26

- Las obsesiones se caracterizan por la aparición de pensamientos, ideas o impulsos persistentes, repetitivos e intrusivos sobre dudas y miedos del sujeto.
- Las compulsiones son los actos repetitivos que realiza el sujeto para aliviar el malestar psicológico causado por los pensamientos obsesivos.

Algunas formas del TOC se encuentran íntimamente relacionadas con el síndrome de Gilles de la Tourette.

El TOC se caracteriza por la presencia de obsesiones y compulsiones recurrentes.

### *Bases neuroquímicas*

La administración de agonistas serotoninérgicos aumenta la gravedad de la sintomatología del TOC. Por el contrario, los fármacos ISRS muestran una gran eficacia para el tratamiento del TOC.

La inervación serotoninérgica de la cabeza del caudado es muy amplia. Después del tratamiento con ISRS, la hiperactividad del caudado y del córtex orbitofrontal disminuye de manera significativa.

Otros estudios han mostrado que la oxitocina está implicada en la génesis de algunas formas de TOC.

La serotonina parece desempeñar un papel crítico en la patogénesis del TOC.

### *Bases neuroanatómicas*

En pacientes con TOC, distintos estudios han mostrado una hiperactividad de la cabeza del caudado y de la vía que conecta el caudado con la corteza cingulada y orbitofrontal.

El caudado envía proyecciones inhibitorias (GABA) al globo pálido, el cual envía proyecciones inhibitorias al tálamo y éste a la corteza orbitofrontal. Algunos autores han sugerido que en las personas afectadas por esta patología se genera una desinhibición producida por la hiperactividad de las neuronas del caudado.

Los pacientes con TOC muestran tasas metabólicas altas en la corteza cingulada, en la corteza orbitofrontal y en el núcleo caudado.

### *Sistema inmunitario*

En algunas ocasiones, el TOC se encuentra asociado a la corea de Sydenham (una enfermedad autoinmune que afecta a los ganglios basales). Diferentes estudios han puesto de manifiesto algunas alteraciones inmunitarias en pacientes con TOC:

- Brambilla y colaboradores (1997) han encontrado concentraciones inferiores de la interleucina 1- $\beta$  y del factor  $\alpha$  de necrosis tumoral en pacientes con TOC en comparación con sujetos controles.
- Roy y colaboradores (1994) han puesto de manifiesto la existencia de anticuerpos contra la somatostatina y la prodinorfina en personas con TOC.

Algunos estudios han mostrado alteraciones en el sistema inmunitario de pacientes con TOC.

### *Etiología*

Diferentes investigaciones han puesto de manifiesto un componente familiar importante en la etiología del trastorno. No obstante, en algunos casos la afectación sobreviene a una lesión cerebral producida por un trauma o por encefalitis.

El TOC es una patología con una etiología muy heterogénea.

### *Tratamiento*

Este trastorno parece responder a tres tipos de tratamientos:

- La administración de ISRS.
- Terapia cognitivoconductual.
- Cingulotomía.

En el caso de la administración de ISRS y de la terapia cognitivoconductual, existen estudios que demuestran que las dos podrían producir cambios biológicos similares, reduciendo la actividad del caudado y de la corteza orbitofrontal.

Por otro lado, en pacientes con TOC gravemente incapacitados que no responden a la terapia psicológica ni a la medicación, la escisión de las conexiones de la corteza cingulada parece una terapéutica con resultados prometedores.

### **1.1.5. Síndrome de Gilles de la Tourette**

Se trata de un síndrome caracterizado por la aparición de tics motores múltiples de naturaleza e implicación anatómica variable, y de uno o más tics vocales. Otros síntomas que suelen completar el cuadro clínico son la copropraxia (acciones compulsivas de actos obscenos), la ecopraxia (imitación de lo que hace otra persona), la coprolalia (decir “tacos”) y la palilalia (repetición de una misma palabra o sílaba).

#### **Síndrome de Gilles de la Tourette**

El síndrome de Gilles de la Tourette fue descrito en 1825 por Jean Marie Itard, el médico que describió el caso de Víctor, el “niño salvaje” de La Chapelle.

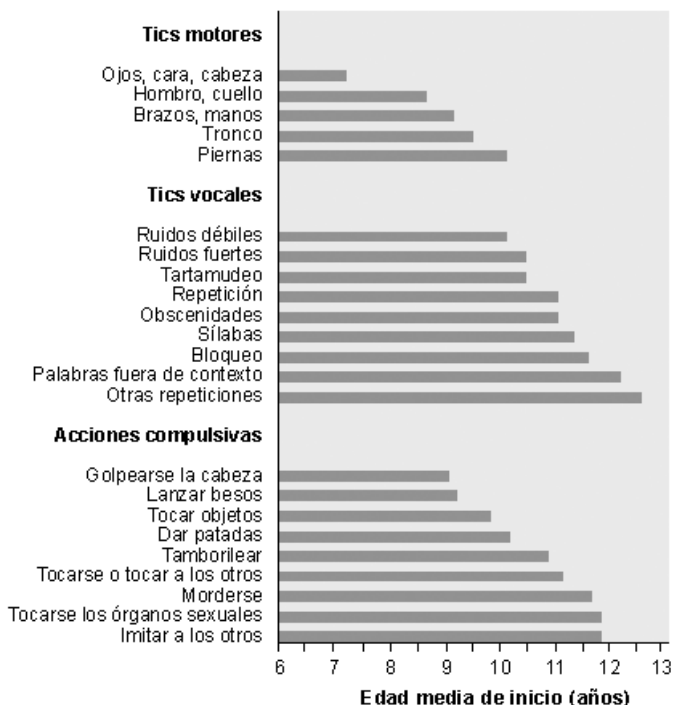
El síndrome de Gilles de la Tourette se inicia en fases tempranas del desarrollo, y es común que se diagnostique hacia los seis años. El trastorno perdura durante toda la vida, a pesar de que suele haber periodos de remisión temporal.

### *Bases genéticas*

La vulnerabilidad al síndrome de Gilles de la Tourette parece seguir un patrón de herencia autonómica dominante con penetrancia variable específica del sexo, y es más alta

en portadores masculinos. Se ha podido comprobar la existencia de una tasa de concordancia en gemelos monocigóticos del 50 al 70%, mucho mayor que la mostrada en gemelos dicigóticos (del 5 al 20%).

**Figura 2.** Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette nació en 1857 en Saint-Gervais-les-Trois-Clochers. En 1885 empezó a estudiar un síndrome que ya había sido descrito por Itard en 1825, que describió las conductas extrañas del marqués de la Dampière, caracterizadas por la ejecución de extraordinarios movimientos y por la vocalización de palabras peculiares y obscenas.



**Figura 3.** Esquema de la cronología de la sintomatología de las personas con síndrome de Gilles de la Tourette.

No obstante, debido a que todavía no se ha encontrado el *locus* genético concreto, se cree que podrían ser varios los genes implicados en la etiopatogenia de esta afectación.

Algunos estudios sugieren una heterogeneidad en la predisposición genética del síndrome de Gilles de la Tourette.

### *Bases neuroanatómicas*

En condiciones normales, hay asimetría en el volumen del núcleo caudado (el izquierdo más largo que el derecho). Los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette no presentan esta asimetría. En algunos casos se da, además, una pérdida de volumen en el globo pálido izquierdo.

Otros estudios han mostrado que las personas con síndrome de Gilles de la Tourette pueden presentar asimetrías en los pedúnculos cerebrales (contienen las vías motoras corticoespinales descendentes), así como alteraciones anatómicas en los ganglios basales.

Desde el punto de vista de los estudios de neuroimagen funcional, se ha podido comprobar que esta afectación se asocia con anomalías metabólicas en áreas frontotemporales, en el tálamo y en los ganglios basales.

Los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette presentan diferencias en los patrones de simetría de los ganglios basales, así como una marcada alteración de la actividad metabólica en esta zona y en otras de la corteza frontotemporal y del tálamo.

### *Bases neuroquímicas*

Existen diferentes datos neuroquímicos en el estudio del síndrome de Gilles de la Tourette que han encontrado una disminución de la serotonina y del glutamato en el subtálamo y una disminución de la inmunorreactividad a la dinorfina en el globo pálido.



**Figura 4.** El neurólogo francés Jean-Martin Charcot (1825-1893) le otorgó el epónimo de síndrome de Tourette en nombre de su residente, Georges Gilles de la Tourette. En la imagen se muestra a Charcot en una sesión con una paciente "hística" en el hospital Salpêtrière de París.

De todas maneras, el correlato neuroquímico de mayor importancia parece el de un incremento de la densidad de receptores dopaminérgicos en el estriado.

Estudios con tomografía de emisión de positrones en gemelos monocigóticos han mostrado que el gemelo que presentaba los síntomas más graves mostraba un ligamiento de la dopamina al receptor D<sub>2</sub> significativamente superior en el caudado (lo cual indica un mayor número de receptores). De esta manera, se ha mostrado que la administración de antagonistas dopaminérgicos (de antipsicóticos como el haloperidol) reduce la frecuencia de los tics.

El síndrome de Gilles de la Tourette está asociado a anomalías en la densidad de receptores D<sub>2</sub> en el caudado.

## 1.2. Neuroquímica de la ansiedad

Los circuitos anatómicos subyacentes a la respuesta de ansiedad se encuentran modulados por diferentes sistemas de neurotransmisión.

- Sustancias de naturaleza peptídica: CRF, neuropéptido Y, CCK, opioides, hipocretinas y sustancia P.
- Monoaminas: serotonina, dopamina y noradrenalina.
- Aminoácidos: glutamato y GABA.

Estos sistemas desempeñan una función adaptativa al proporcionar al organismo las herramientas para responder a una posible situación que ponga en peligro su integridad, ya que incrementan la activación y la vigilancia, movilizan los recursos energéticos, elevan la función cardiovascular e incluso modulan la consolidación de las memorias en curso.

En algunas situaciones, estos sistemas neuroquímicos se activan de manera inapropiada o bien su activación perdura durante un periodo de tiempo demasiado largo. En estos casos, tienen una especial relevancia para poder explicar la fisiopatología de los trastornos de ansiedad.

### 1.2.1. Sistema noradrenérgico

La exposición a estímulos que generan ansiedad o provocan estrés incrementa la actividad central noradrenérgica en el LC, en el hipocampo, en la amígdala, en el hipotálamo y en la corteza cerebral.

#### *Disfunción noradrenérgica en los trastornos de ansiedad*

Se ha demostrado en repetidas ocasiones que los pacientes fóbicos, los pacientes con ataques de pánico y los pacientes con PTSD muestran claras evidencias de un elevado *arousal* periférico simpático.

Esta hiperactivación simpática es disminuida por sustancias que reducen la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC (como el alcohol y las benzodiazepinas), y es exacerbada por las sustancias que aumentan su actividad (como la cocaína).

El trastorno de pánico y el trastorno por estrés postraumático se han relacionado con aumentos de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y con una excreción nocturna de noradrenalina por la orina.

Diferentes trabajos han puesto de manifiesto que en pacientes con fobias específicas la exposición al estímulo fóbico induce incrementos de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, aumentos de la tasa cardíaca y de la presión sanguínea, así como la aparición de signos subjetivos de ansiedad.

Los síntomas recurrentes de diferentes trastornos de ansiedad, como los ataques de pánico, el insomnio, la activación crónica simpática y la elevada respuesta de sobresalto, podrían estar asociados a una disfunción noradrenérgica.

### *Sensibilización conductual*

La respuesta de las neuronas del LC ante estímulos ansiógenos puede aumentarse si el sujeto ha sido expuesto de manera crónica a diferentes experiencias estresantes. Este efecto parece deberse a una alteración de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  pre-sinápticos (que inhiben la síntesis y liberación de noradrenalina).

Este fenómeno de sensibilización conductual podría ayudarnos a entender por qué pacientes con trastornos de ansiedad muestran una sensibilidad exagerada a la presencia de diferentes tipos de estresores psicosociales.

Es interesante destacar, tal y como se ha estudiado anteriormente, que el estrés es también un factor de riesgo en la vulnerabilidad a la adicción y a los trastornos del estado de ánimo.

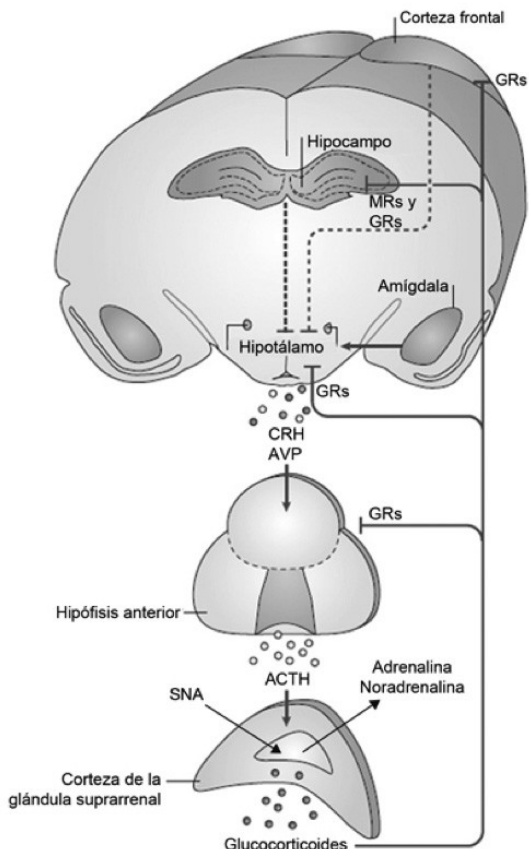
En definitiva, podemos concluir que la exposición repetida a estresores constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos de ansiedad.

### **1.2.2. Eje Hipotalamohipofisiodrenal (HPA)**

En condiciones de estrés agudo, la activación del eje hipotalamohipofisiodrenal produce un aumento de glucocorticoides en sangre. Estas sustancias suprimen la actividad del eje y reducen la expresión del CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo.

Se ha demostrado que la retroalimentación positiva provocada por los glucocorticoides en la actividad extrahipotalámica del CRH en la amígdala y en el núcleo del lecho de la estría terminal contribuye a la producción de los síntomas de ansiedad que aparecen en diferentes trastornos.

Hay diferencias en la respuesta de ansiedad en función de los receptores del CRH (receptores CRH-R1 y CRH-R2). De este modo, diferentes estudios con ratones manipulados genéticamente han puesto de manifiesto que la estimulación del receptor CRH-R1



**Figura 5.** Cuando el cerebro detecta una amenaza, se activa una respuesta fisiológica coordinada que implica componentes del sistema autónomo, neuroendocrino, metabólico e inmunitario. Con relación a la respuesta de estrés a largo plazo, el sistema que se activa es el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). Las neuronas hipotalámicas de la región parvocelular medial del núcleo paraventricular liberan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina arginina (AVP). Esto activa la secreción subsiguiente de hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la hipófisis anterior, lo que conlleva la producción de glucocorticoides por parte de la corteza de la glándula suprarrenal. En la respuesta de estrés a corto plazo, la médula de la glándula suprarrenal libera catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). La capacidad de respuesta del eje HPA al estrés viene determinada en parte por la capacidad de los glucocorticoides para regular la liberación de ACTH y CRH al unirse a dos receptores de corticosteroides: el receptor de glucocorticoide (GR) y el receptor de mineralocorticoide (MR). Tras la activación del sistema, y una vez apaciguado el factor de estrés percibido, se desencadenan bucles de retroalimentación a varios niveles del sistema (es decir, desde la glándula suprarrenal hasta el hipotálamo y otras regiones del cerebro, como, por ejemplo, el hipocampo y la corteza frontal) a fin de ordenar la desconexión del eje HPA y regresar a un punto homeostático. Por el contrario, la amígdala activa el eje HPA para poner en movimiento la respuesta al estrés necesaria para solventar el estímulo amenazante. Adaptada de Lupien, McEwen, Gunnar y Heim (2009)



facilita la aparición de respuestas de ansiedad. Por ejemplo, parece que el receptor CRH-R1 se localiza fundamentalmente en la mayor parte de núcleos de la amígdala, en el córtex prefrontal, en la corteza cingulada, en el córtex parietal e insular, en el giro dentado, en la corteza entorrinal y en el LC.

Las personas que sufren trastornos de ansiedad como el PTSD presentan alteraciones en el funcionamiento del eje HPA.

### *Interacciones entre el eje HPA y la noradrenalina*

Hay interacciones dobles entre los dos sistemas:

- La secreción de CRH aumenta la actividad neuronal en el LC, lo cual provoca un aumento de la liberación de noradrenalina en distintas regiones corticales y subcorticales.
- La liberación de noradrenalina estimula la secreción del CRH en un ámbito del núcleo paraventricular del hipotálamo.

La persistencia de las memorias originadas por una experiencia traumática, o por un episodio determinado de pánico, parece estar mediada por los efectos sobre la consolidación o reconsolidación de la traza de dicha memoria mediante los sistemas del cortisol y de la noradrenalina.

Algunos de los síntomas de los trastornos de ansiedad parecen estar regulados por interacciones entre la noradrenalina y los glucocorticoides.

### **1.2.3. GABA**

El receptor GABA<sub>A</sub> es una compleja macromolécula acoplada a un canal de Cl<sup>-</sup> con cinco dominios principales de unión a diferentes sustancias. Distintos estudios han sugerido que este receptor podría estar funcionalmente alterado en los trastornos de ansiedad.

Uno de estos dominios es el receptor en el que se unen las benzodiazepinas. La administración de agonistas de este receptor en regiones del sistema límbico y del tronco del encéfalo (como la amígdala y la sustancia gris periacueductal) reduce los síntomas de ansiedad en modelos animales. Por el contrario, la administración de agonistas inversos incrementa la presión sanguínea, la tasa cardíaca y los niveles de cortisol y de catecolaminas en sangre. Este efecto ansiolítico parece estar mediado por la subunidad  $\alpha_2$  del receptor GABA<sub>A</sub> y no por las subunidades  $\alpha_1$  o  $\alpha_3$ .

Por ejemplo, en pacientes con trastorno de pánico, los antagonistas del receptor para las benzodiazepinas producen ataques de pánico e incrementan la ansiedad anticipatoria. Del mismo modo, diferentes estudios de neuroimagen han mostrado una captación reducida de radioligandos selectivos para este receptor en áreas de la corteza occipital, frontal y temporal de estos pacientes.

Otros agentes con perfil ansiolítico son los neuroesteroides como la allopregnenolona, que podría ejercer sus efectos ansiolíticos estimulando el canal de Cl<sup>-</sup> en los receptores GABA<sub>A</sub>, al interactuar con el sitio de unión para la picrotoxina.

Parece que algunos de los efectos ansiolíticos de los antidepresivos que inhiben la recaptación de monoaminas también podrían estar parcialmente mediados por el sistema de neurotransmisión gabaérgico. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción específico.

Diferentes sustancias que afectan a los mecanismos de neurotransmisión gabaérgica reducen los síntomas de ansiedad.

### *Estrés y GABA*

Diferentes estudios han demostrado que la exposición a estrés crónico o a estrés agudo inescapable altera los dominios de unión para las benzodiazepinas en el complejo-receptor GABA<sub>A</sub>, en diferentes regiones cerebrales como el córtex frontal, el hipocampo y el hipotálamo.

Parece que estos efectos se encuentran mediados por la presencia de glucocorticoides en sangre, ya que estos esteroides alteran los niveles de ARN mensajero para diferentes subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>.

Asimismo, el estrés durante el desarrollo temprano provoca reducciones significativas de lo siguiente:

- De las concentraciones del complejo-receptor GABA<sub>A</sub> en el LC y en el núcleo del lecho de la estría terminal.
- De los sitios específicos de unión para las benzodiazepinas en el LC, en el núcleo del lecho de la estría terminal, en el córtex frontal y en la amígdala.
- De los niveles del ARN mensajero para las subunidades  $\gamma 2$  del complejoreceptor GABA<sub>A</sub> en el LC, en el núcleo del lecho de la estría terminal y en la amígdala.

Las hormonas liberadas en situaciones de estrés pueden generar cambios funcionales a largo plazo en el sistema de neurotransmisión gabaérgico.

### **1.2.4. Dopamina**

El estrés agudo incrementa la liberación de dopamina en múltiples regiones cerebrales. Las proyecciones dopaminérgicas al córtex prefrontal medial son más sensibles a este efecto en comparación con las proyecciones mesoaccumbicas o las nigroestriatales.

En pacientes con altos niveles de ansiedad generalizada y con frecuentes ataques de pánico se han encontrado altas concentraciones plasmáticas de HVA (metabolito de la dopamina), lo que indica una hiperfuncionalidad de este neurotransmisor.

Las proyecciones dopaminérgicas que son sensibles al efecto del estrés podrían explicar algunas manifestaciones de los trastornos de ansiedad.

### 1.2.5. Serotonina

Diferentes evidencias experimentales han sugerido que podría existir una relación funcional entre el sistema de neurotransmisión serotoninérgico y la ansiedad.

La exposición a estímulos que son capaces de inducir estrés agudo altera los niveles de serotonina en la corteza prefrontal medial, en el núcleo *accumbens*, en la amígdala lateral y en el hipotálamo lateral.

- La expresión del gen del receptor postsináptico 5-HT<sub>1A</sub> está regulada de manera inhibitoria por los glucocorticoides.

De esta manera, por ejemplo, se ha podido comprobar que los niveles de ARNm para este receptor disminuyen en respuesta al estrés a largo plazo. Es necesario tener presente que el receptor 5-HT<sub>1A</sub> se expresa en dos poblaciones diferentes de neuronas: como autorreceptor en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y como heterorreceptor en neuronas del prosencéfalo (principalmente en el hipocampo, en el septum y la corteza). En los dos casos, su activación produce hiperpolarización de la membrana y disminución de la excitabilidad neuronal.

- Por su parte, la expresión del gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> se “regula al alza” con el estrés crónico o con la administración de glucocorticoides.

Autores como Graeff sugieren que la inervación serotoninérgica de la amígdala y del hipocampo media los efectos ansiogénicos de la estimulación del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, mientras que la expresión de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el hipocampo y la corteza podría tener un efecto ansiolítico.

Por ejemplo, se ha comprobado que ratones genoanulados (knockout) a los que les falta el receptor 5-HT<sub>1A</sub> muestran conductas caracterizadas por un aumento de ansiedad. Además, diferentes estudios han mostrado que los agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, como la buspirona, son muy útiles para el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad.

La subpoblación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> expresada en el hipocampo y la corteza parece crítica para modular la ansiedad. Gross y colaboradores (2002) han mostrado en animales que la expresión de este receptor durante el desarrollo es necesaria para el establecimiento de un patrón normal de reacciones de ansiedad durante la vida adulta.

La relación entre las respuestas de estrés y ansiedad, y la neurotransmisión serotoninérgica, depende del subtipo de receptor estimulado.

### 1.2.6. Neuropeptidos

Aparte del CRH, otros neuropeptidos estarían asimismo íntimamente involucrados en la respuesta ansiosa.

### *CCK*

La CCK es un neuropéptido localizado fundamentalmente en la corteza, el hipocampo, la sustancia negra, los núcleos del rafe, la amígdala y la sustancia gris periacueductal.

Se ha podido comprobar en diferentes modelos animales que los antagonistas de los receptores CCK tienen efectos ansiolíticos, mientras que los agonistas inducen ansiedad. Los pacientes con trastorno por estrés postraumático y los pacientes con trastorno de pánico son más sensibles a los efectos ansiógenos del agonista de la CCK, el CCK-4, que los sujetos controles.

En definitiva la CCK interactúa funcionalmente con otros sistemas de neurotransmisión implicados en la ansiedad.

### *Péptidos opioides*

El estrés puede inducir la secreción de opioides, y provocar a la larga una disminución de la densidad del receptor opioide  $\mu$ . La función de esta secreción es la de producir analgesia que nos permita dar una respuesta adaptativa a una posible situación perniciosa para nuestro bienestar o supervivencia.

Se ha podido comprobar que los pacientes con PTSD muestran una sensibilidad al dolor reducida.

### *Neuropéptido Y*

En diferentes modelos animales se ha puesto de manifiesto que la administración intracerebroventricular de neuropéptido Y atenúa los síntomas de ansiedad.

Se ha podido comprobar en sujetos controles que, durante las situaciones de estrés, los niveles plasmáticos de neuropéptido Y correlacionan positivamente con la concentración de glucocorticoides. Por otra parte, pacientes con trastorno de pánico presentan concentraciones elevadas de este neuropéptido. Esto podría deberse a que se trata de un sistema neuromodulador que se opone funcionalmente al eje HPA, y constituye una manera de compensación de una respuesta de ansiedad elevada.

En resumen, parece ser que la liberación del neuropéptido Y parece una respuesta adaptativa para compensar los niveles de ansiedad.

## **1.3. Modelos animales de ansiedad**

En el estudio de las diferentes psicopatologías, una aproximación experimental ha sido la utilización de modelos animales.

El hecho de que existan diferencias notables en la manifestación de estados internos específicos entre diferentes especies comporta una dificultad añadida en la aplicabilidad de la validez aparente de un modelo animal. Además, teniendo en cuenta que una psicopatología comprende diferentes síntomas que podrían tener sustratos subyacentes anató-

micos, neuroquímicos y funcionales distintos, es difícil encontrar un modelo animal que englobe todas las características del síndrome.

Una alternativa utilizada se ha basado en modelar un conjunto específico de características conductuales y fisiológicas que acompañan a los procesos básicos alterados en la patología estudiada, lo que hoy en día conocemos por el término de *endofenotipo*.

En el caso de la ansiedad, los trabajos se han focalizado en el estudio de diferentes correlatos neuroquímicos, genéticos y fisiológicos de endofenotipos que muestran conductas temerosas y de ansiedad en contextos medianamente estresantes.

Los modelos de ansiedad se han decantado por la identificación de animales que muestran un endofenotipo ansioso y por el estudio del sustrato biológico subyacente a éste.

### **1.3.1. Conductas defensivas**

Diferentes especies animales muestran conductas defensivas en respuesta a estímulos del ambiente que son percibidos como posibles amenazas para la propia integridad y supervivencia.

Algunos autores sugieren que la ansiedad patológica podría conceptualizarse como la expresión inapropiada de conductas defensivas en un contexto donde no son necesarias, o bien en el contexto adecuado pero exagerando la reacción.

La expresión inadecuada de las conductas defensivas parece estar muy relacionada con diferentes trastornos de estrés y ansiedad.

### **1.3.2. Conflicto entre las respuestas de acercamiento y evitación**

Ya en los ochenta del siglo XX, J. Gray sugirió que los estímulos ambientales podían inducir ansiedad tanto en animales como en humanos. Uno de los aspectos clave del contexto ambiental es la novedad, dado que existe una tendencia natural a explorar (acercamiento) estímulos novedosos que es opuesta a la tendencia de evitarlos.

Diferentes paradigmas experimentales evalúan la relación entre las respuestas de acercamiento y de evitación, y para esto presentan una elección entre un ambiente que parece seguro para el animal (por ejemplo, un recinto oscuro, cerrado y pequeño) y un ambiente que es novedoso pero arriesgado (por ejemplo, un recinto iluminado, abierto y amplio).

Imaginemos la siguiente situación: colocamos a un animal en un recinto circular, amplio y fuertemente iluminado. En esta prueba se da un conflicto entre el miedo innato a exponerse al centro del recinto y la curiosidad que lo motiva a explorar el compartimiento. El animal podrá quedarse inmovilizado cerca de las paredes del recinto, o bien podrá explorar activamente el recinto, cruzándolo de un extremo al otro.

Otros estímulos que inducen ansiedad son aquellos que, en condiciones normales, serían catalogados como neutros pero que, en algunos casos, se interpretan como señales

que tienen que evitarse debido a factores innatos (predisposición genética) o a las experiencias previas del sujeto (aprendizaje asociativo).

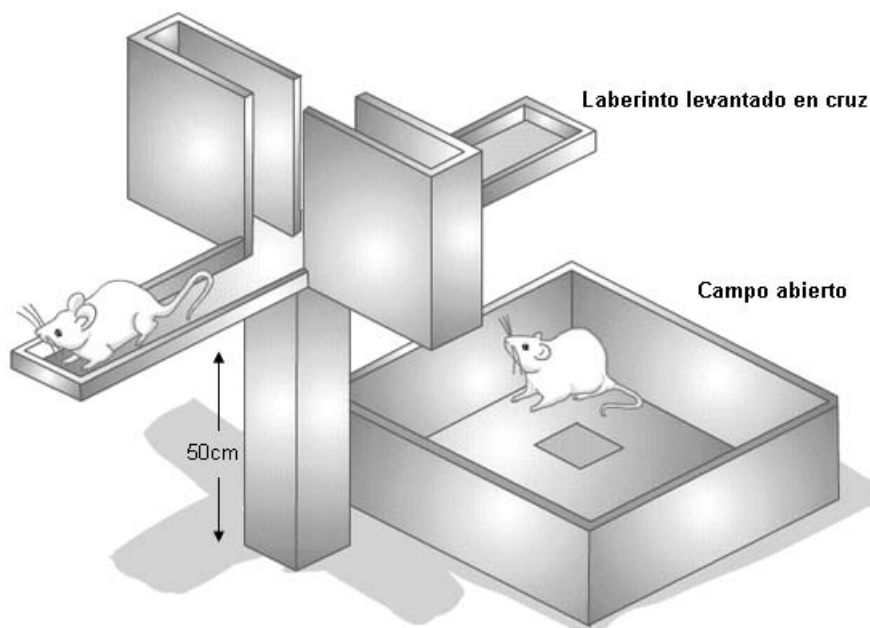
De todas maneras, la respuesta de ansiedad en animales de laboratorio es, probablemente, un constructo multidimensional que se puede valorar a partir de diferentes medidas, no siempre del todo concordantes.

El conflicto entre las respuestas de acercamiento y evitación induce ansiedad.

### 1.3.3. Modelos etológicos

Algunos modelos evalúan la respuesta de los animales que son expuestos a un contexto ambiental novedoso. Normalmente, la novedad reduce la conducta exploratoria de los animales. Además, también se han utilizado para medir el nivel de conducta defensiva mostrado por los sujetos experimentales.

Diferentes sustancias con un perfil ansiolítico son capaces de reducir las reacciones neofóbicas de evitación que pueden producir los estímulos novedosos en animales de laboratorio, incrementando, de esta manera, las conductas exploratorias.

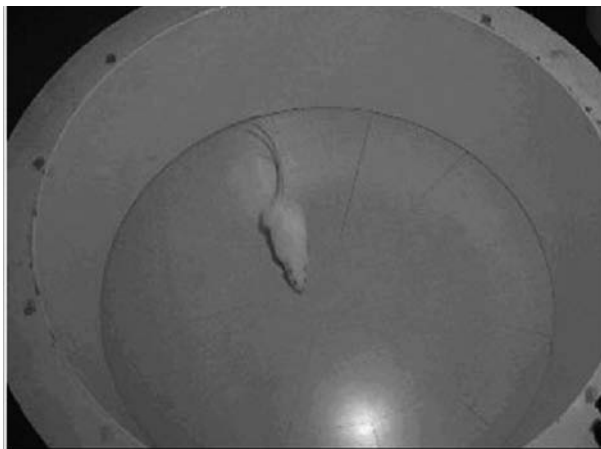


**Figura 6.** Se han utilizado diferentes modelos etológicos en los que se evalúa la respuesta de los animales ante estímulos ambientales nuevos. Dos de los procedimientos más utilizados han sido el laberinto elevado en cruz y el campo abierto. Normalmente, las entradas y el tiempo que pasan los animales en el espacio seguro y no en el ambiente nuevo y o/riesgoso se utilizan como índice de los niveles de ansiedad del animal. De este modo, un incremento de la conducta exploratoria en los ambientes de riesgo indicaría un nivel de estrés y ansiedad más bajo.

### *Campo abierto*

Esta prueba consiste en evaluar la reacción de un animal experimental en un recinto amplio y muy iluminado, y registrar si éste explora de manera activa el recinto experimental o bien si se queda inmovilizado cerca de las paredes del mismo.

Algunos autores han relacionado la ansiedad del animal con el número de defecaciones e inversamente con la actividad exploratoria desplegada dentro del contexto experimental. La administración de sustancias con un perfil ansiolítico hace que los animales exploren durante más tiempo el recinto y defequen menos.



**Figura 7.** La prueba del campo abierto fue una de las primeras en utilizarse. Consiste en registrar las respuestas emitidas por un animal experimental colocado en un recinto como el que se observa en la imagen.

Se han seleccionado genéticamente ratas que presentan una respuesta de ansiedad alta en función de su ejecución en esta prueba.

La utilización de esta prueba como modelo de ansiedad ha sido criticada, ya que es bastante inespecífica y, además, resulta difícil distinguir entre ansiedad y reactividad motora.

Por ejemplo, existen fármacos que tienen efectos depresores motores sin ningún efecto ansiolítico. Además, la defecación también es un índice de la actividad del SNA que puede ser afectado por muchos parámetros no relacionados con la ansiedad.

### *Modificaciones del campo abierto*

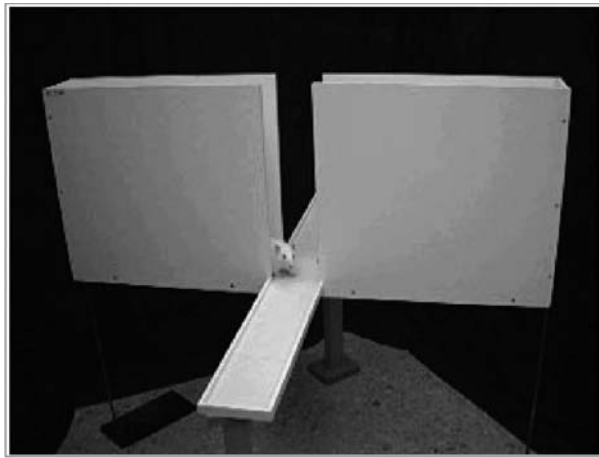
A pesar de sus problemas de interpretación, hoy en día el campo abierto es una de las pruebas más utilizadas en el campo de la psicofarmacología como una herramienta de *screening* inicial para estudiar el perfil conductual de un fármaco.

La prueba, además, ha sufrido distintas modificaciones, como es el caso del “corredor circular” utilizado por equipos como el de Piazza y Le Moal para valorar el grado de actividad motora en ambientes nuevos que se interpreta como un modelo animal del rasgo de personalidad en humanos denominado *búsqueda de novedad* (*novelty-seeking*). Los animales que muestran un mayor grado de actividad motora en el corredor circular presentan una mayor reactividad hormonal en condiciones de estrés.

A partir de la prueba del campo abierto, se desarrolló también otra prueba conceptualmente similar como es la “plancha de agujeros” (*holeboard*). Esta prueba consiste en una superficie amplia que contiene una serie de agujeros que el animal puede explorar. Parece que los fármacos ansiolíticos aumentan la exploración, independientemente de sus efectos sobre la actividad motora en la prueba. A pesar de que la especificidad farmacológica de la prueba no es total, se utiliza bastante en farmacología.

### *Laberinto elevado en cruz*

Esta prueba consiste en un laberinto en forma de cruz que se encuentra elevado a medio metro del suelo. Dos de los brazos del laberinto están cerrados por paredes y los otros dos se encuentran abiertos.



**Figura 8.** En la fotografía se muestra una rata en el laberinto elevado en cruz.

La primera vez que se coloca a un animal en el aparato, éste explora todas las zonas pero pasando la mayor parte del tiempo total en los brazos cerrados. La administración de sustancias con un perfil ansiolítico incrementa el tiempo que pasan los animales en los brazos abiertos y el número de entradas que realizan.

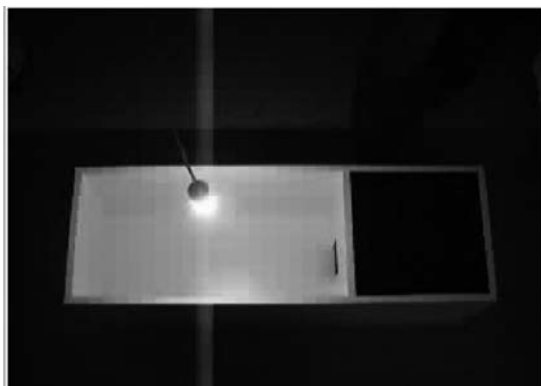
De la misma manera que en el campo abierto, también se han seleccionado genéticamente ratas de alta ansiedad en función de su ejecución en el laberinto elevado en cruz.



### *Caja de transición luz/oscuridad*

Esta prueba consiste en un recinto dividido en dos partes claramente diferenciadas: una se encuentra totalmente destapada e iluminada, y la otra tapada y a oscuras. Se coloca al animal en el recinto y se registran diferentes medidas conductuales: las transiciones entre los dos compartimientos, el tiempo de estancia en el compartimiento iluminado, la actividad motora en el compartimiento iluminado y la latencia de salida del compartimiento oscuro.

Los ansiolíticos aumentan el tiempo de estancia y la actividad motora en el compartimiento iluminado.



**Figura 9.** Caja de transición luz/oscuridad.

### *Prueba de interacción social*

En esta prueba se evalúa la interacción social entre dos animales en un recinto experimental. Las respuestas de los sujetos dependen de factores ambientales como, por ejemplo, la familiaridad que tengan con el propio recinto o el grado de iluminación del mismo.

La interacción social se reduce en contextos nuevos y en contextos fuertemente iluminados. Podemos anular esta reducción mediante la administración de sustancias con un perfil ansiolítico.



**Figura 10.** Esta prueba evalúa la interacción social entre dos ratas en un recinto experimental, teniendo en cuenta diferentes variables ambientales como la novedad de la pareja o la iluminación del recinto.

Habitualmente se controla también el grado de actividad motora producido por el fármaco en cuestión, para descartar “falsos positivos”.

Por ejemplo, psicoestimulantes como la anfetamina o la cocaína aumentan el tiempo de interacción social pese a no ser sustancias con un perfil ansiolítico, sino más bien sustancias con un efecto inespecífico del incremento de la actividad motora.

### *Paradigma del residente y el intruso*

Un aspecto que se ha utilizado como medida de las conductas defensivas es la agresión. Para estudiar la agresión, se puede utilizar el paradigma del residente y el intruso.

En el paradigma del residente y el intruso, se coloca una rata macho (intrusa) en la jaula de otra rata macho (residente), y se evalúan las respuestas agresivas de la rata residente (erguirse sobre las patas posteriores, ataques a la rata intrusa, etc.) y las respuestas defensivas de la rata intrusa (actitud de sumisión, inmovilización, lucha, etc.).



**Figura 11.** Paradigma del residente y el intruso.

### *Separación maternal*

El periodo perinatal parece crítico para el desarrollo de conductas defensivas y estados emocionales normales en la vida adulta.

Uno de los estímulos ambientales con mayor importancia sobre el desarrollo de los mamíferos son las interacciones de la madre con las crías. La privación maternal ha servido como paradigma experimental de estudio de diferentes endofenotipos de ansiedad, tanto en primates como en roedores.

La privación maternal durante las fases tempranas del desarrollo puede provocar alteraciones a largo plazo en la regulación de las respuestas relacionadas con el miedo y la ansie-



**Figura 12.** Harlow y colaboradores pusieron de manifiesto que además de proporcionar alimento y cuidados, el contacto físico es necesario para un desarrollo emocional y social normal. En la foto 1 (de izquierda a derecha) podemos observar a Harlow junto a un mono *rhesus*. En la foto 2 se observa el procedimiento utilizado por Harlow para estudiar los efectos de la privación maternal, y de las preferencias de las crías por una madre artificial de felpa o por una madre artificial metálica que es capaz de proporcionar alimento. Las crías preferían la madre de felpa, pese a que ésta no les podía proporcionar ningún alimento. En la foto 3 observamos las reacciones de un mono con privación maternal.

dad, y aumentar las conductas defensivas e inducir un aislamiento social durante la vida adulta.

Estudios neuroendocrinos en monos *rhesus* y ratas han mostrado que los efectos de la privación maternal podrían estar relacionados con una disregulación a largo plazo del eje HPA.

Los modelos etológicos nos sirven para evaluar los efectos de diferentes sustancias con un posible perfil ansiolítico sobre la conducta normal o defensiva de animales que son expuestos a estímulos novedosos.

#### **1.3.4. Modelos de condicionamiento**

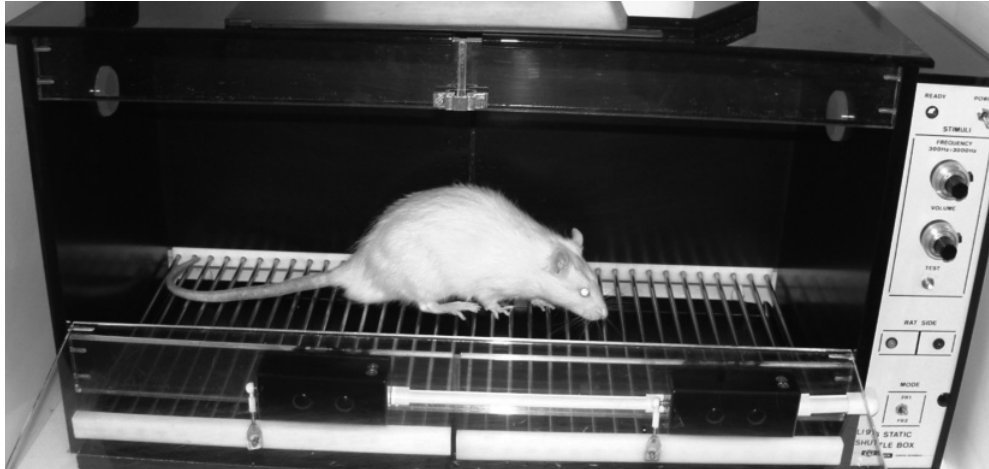
El perfil conductual mostrado por diferentes fármacos ansiolíticos se puede resumir en tres grandes efectos:

- Aumentan la conducta suprimida por el castigo.
- Aumentan la resistencia a la extinción y empeoran las tareas de discriminación.
- Disminuyen las conductas neofóbicas.

Al inicio del surgimiento de los modelos animales para evaluar el efecto de los fármacos ansiolíticos, todos estos efectos se interpretaron en función de la teoría de Gray como una muestra de desinhibición conductual.

### Condicionamiento de evitación activa de dos sentidos

Aunque se trata de una prueba que se ha utilizado mayoritariamente para evaluar los procesos de aprendizaje y memoria, algunos autores exponen que podría ser un índice muy útil para analizar reacciones de ansiedad.



**Figura 13.** Condicionamiento de evitación activa de dos sentidos.

Esta prueba se lleva a cabo en una cámara experimental con dos compartimentos (usualmente sin una separación física claramente delimitada), denominada caja a modo de lanzadera (del inglés *shuttle-box*). En este paradigma de condicionamiento, los animales deben aprender que cada vez que se presente un estímulo específico (como una luz o un tono) tienen que cruzar al otro compartimento o, de lo contrario, recibirán una descarga eléctrica en las patas. En esta prueba se da un conflicto entre las señales de peligro y seguridad. No existe un compartimento seguro y otro inseguro, sino que la respuesta correcta es cambiar (sea cual sea el compartimento) de lado cada vez que aparezca el estímulo, independientemente de pasar al lado de la caja donde quizá haya recibido en ensayos previos una descarga eléctrica. Frente al conflicto, el animal ansioso no reacciona, mientras que la disminución de la ansiedad supuestamente incrementa la conducta de evitación.

A partir de esta prueba, se han seleccionado genéticamente ratas que presentan patrones de conducta de alta y de baja evitación (*roman high avoidance* y *roman low avoidance*, respectivamente). En función de la ejecución de los animales en esta tarea, podemos observar niveles altos y bajos de ansiedad en otras pruebas de condicionamiento.

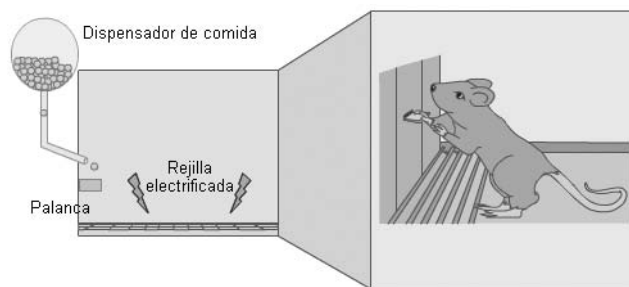
La administración de sustancias con perfil ansiolítico y la aplicación de otros procedimientos que reducen los niveles de ansiedad en animales de laboratorio (como, por ejemplo, la manipulación del animal por parte del experimentador –del inglés *handling*) aumentan la ejecución de los animales en el condicionamiento de evitación activa de dos sentidos.

### Prueba de Geller-Seifter

Se trata de una prueba en la que se evalúan las reacciones de los animales bajo un paradigma de condicionamiento clásico en referencia a un conflicto de aproximación/evitación.

Esta prueba consiste en entrenar a los animales en un condicionamiento instrumental en el que deben aprender, mediante un procedimiento de moldeamiento de la conducta por aproximaciones sucesivas, la relación entre la conducta de apretar una palanca y la administración de un refuerzo (una bola de comida). Después de la adquisición de una tasa estable de respuesta, los animales son nuevamente entrenados en la tarea en la que un estímulo inicialmente neutro (como una luz o un sonido) se convierte en estímulo discriminativo en el que cada vez que los animales aprietan la palanca no sólo recibirán la comida, sino también una leve descarga eléctrica en las patas. En otros periodos de la misma sesión no se presenta el estímulo, y la respuesta del animal tiene como consecuencia únicamente le presentación del refuerzo.

Los animales responderán en menor medida cuando el estímulo discriminativo esté presente, ya que estarán bajo un conflicto de acercamiento hacia el refuerzo (la comida) y de evitación del castigo (la descarga).



**Figura 14.** Prueba de Geller-Seifer.

Un paradigma similar es el de la *bebida castigada de Vogel*, en el que a ratas sedientas se les deja libre acceso a una botella de agua, teniendo en cuenta que de manera periódica reciben una pequeña descarga eléctrica en el pitorro de la botella. El descenso de la conducta de lamer el pitorro de la botella es un índice utilizado de ansiedad y estrés. El efecto de los ansiolíticos, en estas condiciones, es aumentar la conducta consumatoria.

### Inmovilidad condicionada

La inmovilización es una respuesta defensiva muy usual en roedores. El animal, ante un estímulo que amenaza su integridad, se comporta como si estuviera congelado (del inglés *freezing*).

Esta prueba se divide en dos fases. En la fase de condicionamiento, se entrena a un animal para que aprenda la asociación entre un estímulo inicialmente neutro (ya sea un estímulo contextual, como el recinto donde recibe el estímulo incondicionado, o un estímulo

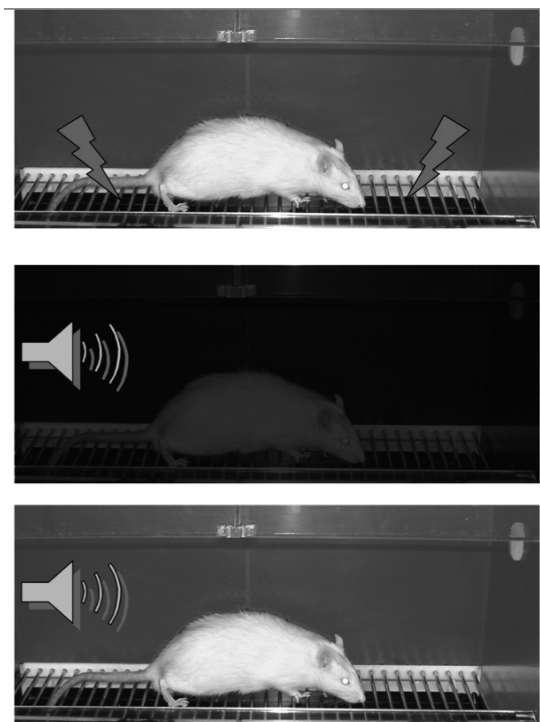
lo discreto, como una luz o un tono) y un estímulo incondicionado (por ejemplo, una descarga eléctrica en las patas) que provoca una respuesta de inmovilización. En la segunda fase, se mide el grado de inmovilización que presenta el animal como respuesta al estímulo condicionado.

El grado de inmovilización condicionada que muestra el animal parece corresponder al nivel de ansiedad que experimenta al anticipar la llegada del estímulo amenazador.

### *Aumento de la respuesta de sobresalto*

Otra prueba es el reflejo de sobresalto potenciado por el miedo. Hoy en día, existe un extenso debate sobre si realmente se está midiendo ansiedad o simplemente una respuesta de miedo.

Se pone a una rata en un recinto con una plataforma unida a unos transductores que pueden registrar la presión que el animal ejerce. La administración de un sonido repentino causa una respuesta de sobresalto en el animal que se puede recoger con este sistema. Al inicio de la prueba, se entrena al animal para que asocie la presencia de una luz con la administración de una descarga eléctrica en las patas. Tras el condicionamiento, se realiza una fase de prueba en la que, en ausencia de la luz, se presenta un sonido repentino que produce una respuesta de sobresalto normal en el animal. Posteriormente, se mide esta



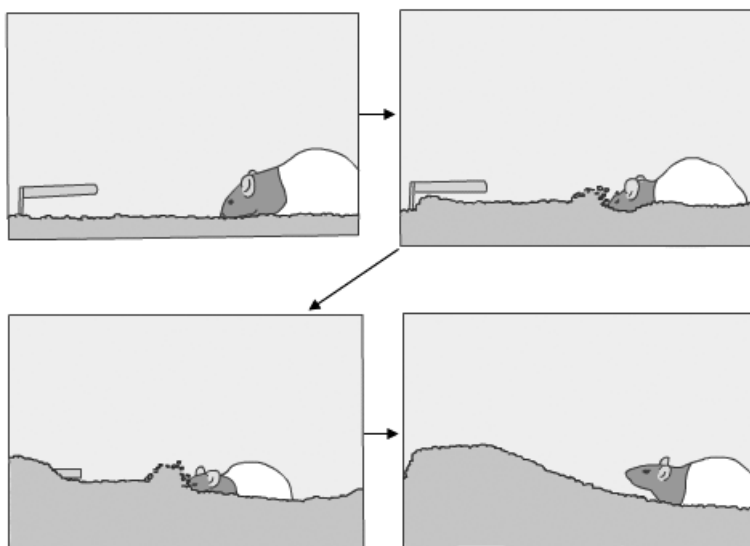
**Figura 15.** Prueba del reflejo de sobresalto potenciado por el miedo.

misma respuesta de sobresalto al sonido, pero en presencia de la luz. En esta última condición, el animal ejecuta una mayor respuesta de sobresalto.

El incremento observado en la magnitud de la respuesta de sobresalto sirve como índice del nivel de miedo o ansiedad experimentado por los animales. Diferentes ansiolíticos han mostrado que son capaces de minimizar esta respuesta.

### *Enterramiento defensivo condicionado*

La prueba consiste en colocar un estímulo aversivo en la jaula del animal (como, por ejemplo, un dispensador de descargas eléctricas). Después de un único ensayo, el animal aprende que el estímulo (en un inicio novedoso) resulta una amenaza para su integridad, con lo cual realiza una conducta defensiva de enterramiento del mismo.



**Figura 16.** Autores como Treit (1987) han demostrado que diferentes sustancias ansiolíticas reducen la cantidad de enterramientos defensivos condicionados y aumentan la latencia de la conducta de enterramiento.

Hay diferentes modelos que dependen de claves condicionadas que son capaces de evaluar los efectos de sustancias ansiolíticas en animales de laboratorio.

### **1.3.5. Modelos transgénicos y genoanulados**

Una aproximación experimental para estudiar los efectos conductuales de diferentes sustancias con un potencial efecto ansiolítico ha sido mediante la sobreexpresión y la subexpresión de determinados productos génicos, por medio del uso de ratones transgénicos y genoanulados (*knockouts*).

Se debe tener en cuenta que estos modelos se encuentran en un ámbito distinto de los comentados anteriormente, ya que cualquiera de estos últimos puede ser valorado en animales “normales” o en animales modificados genéticamente.

### *Sistema de neurotransmisión serotoninérgico*

Los ratones *knockouts* que no expresan el receptor de la serotonina 5-HT<sub>1A</sub> presentan un incremento de las reacciones de ansiedad en diferentes modelos experimentales.

Por ejemplo, se ha comprobado que estos ratones evitan los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz y el centro del campo abierto.

Los ratones *knockouts* para el receptor de la serotonina 5-HT<sub>1B</sub> muestran un descenso de las conductas relacionadas con la ansiedad en diferentes pruebas, además de mostrar una marcada conducta agresiva. En comparación con sujetos controles, los ratones que no expresan el receptor 5-HT<sub>1B</sub> pasan más tiempo en el centro del campo abierto y exploran en mayor medida los objetos novedosos del entorno. Además, la deprivación maternal parece influir en menor grado en estos ratones. Sin embargo, no se han observado diferencias en algunos de los modelos de condicionamiento evaluados.

Por su parte, los ratones *knockouts* para el receptor de la serotonina 5-HT<sub>5A</sub> muestran un aumento de la actividad exploratoria sólo en presencia de estímulos ambientales novedosos, mientras que los ratones *knockouts* para el receptor 5-HT<sub>6</sub> parecen presentar un incremento de respuestas de evitación de los ambientes arriesgados o aversivos.

### *Hormona liberadora de corticotropina (CRH)*

Los ratones que sobreexpresan el CRH, y que por tanto muestran niveles más elevados de dicho neuropéptido, muestran un perfil conductual caracterizado por una reducción de la exploración de ambientes novedosos y un decremento del tiempo que pasan en los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz.

No obstante, la delección del gen que codifica el CRH no parece disminuir las respuestas de ansiedad en los animales, probablemente debido a la existencia de otros mecanismos compensatorios.

En el mismo sentido, sin embargo, ratones genoanulados por el receptor CRH-R1 mostrarían menores niveles de ansiedad.

### *Sistema de neurotransmisión gabaérgico*

Otro de los sistemas neuroquímicos que se han manipulado genéticamente para estudiar diferentes sustancias ansiolíticas ha sido el sistema del GABA.

Se ha podido comprobar que los ratones *knockouts* que no expresan el gen de la isoforma del enzima GAD65 (GAD2, uno de las enzimas que sintetiza GABA a partir del glutamato) muestran un incremento de las respuestas de ansiedad.



Por ejemplo, estos animales pasan poco tiempo en los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz o en el centro del campo abierto. Además, en la caja de transición de luz/oscuridad muestran una preferencia significativa por el compartimiento oscuro.

Estos animales no responden a la administración de benzodiazepinas o barbitúricos, pero sí a la administración de agonistas directos del receptor GABA<sub>A</sub>, como el muscimol.

Por otro lado, los ratones que no expresan el gen de la subunidad proteica  $\gamma_2$  del complejo-receptor GABA<sub>A</sub> no responden a las benzodiazepinas, pero sí a la administración de barbitúricos y de agonistas del receptor del GABA. Estos sujetos tienen la tendencia de interpretar las situaciones neutras como amenazantes.

Los sujetos knockouts heterocigotos para esta condición ( $\gamma_2^{+/-}$ ) pasan poco tiempo en los brazos abiertos de laberinto elevado o en el compartimiento abierto e iluminado de la caja de transición de luz/oscuridad. También muestran una disminución de la exploración de los objetos novedosos del ambiente, y un aumento de la respuesta de miedo condicionado. Es decir, son más ansiosos.

Con referencia a la subunidad  $\alpha_1$  del complejo receptor GABA<sub>A</sub>, también se han generado ratones transgénicos. En este caso, la modificación resulta al cambiar un único aminoácido de la secuencia proteica (la histidina por la arginina).

Estos animales no muestran diferencias significativas si los comparamos con sujetos controles en lo que respecta a sus reacciones emocionales en diferentes modelos, tanto etológicos como de condicionamiento. Sin embargo, el tratamiento con benzodiazepinas en estos animales muestra sus efectos ansiolíticos sin producir sedación, déficit de memoria o ataxia (efectos secundarios que sí aparecen en los animales controles).

Corroborando estos resultados, McKernan y su equipo han demostrado que los fármacos con un perfil benzodiazepínico que se unen al complejo-receptor GABA<sub>A</sub> con subunidades  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  o  $\alpha_5$  (sin unirse a los receptores que tengan la subunidad  $\alpha_1$ ) tienen claros efectos ansiolíticos, sin presentar efectos secundarios como la sedación o la ataxia. Estos datos tienen interesantes aplicaciones terapéuticas.

En definitiva podemos resumir que ciertas mutaciones en los receptores de la serotonina, del CRF y del GABA han servido para caracterizar el endofenotipo de la ansiedad y para evaluar sustancias con un perfil ansiolítico.

## 1.4. Historia de los agentes ansiolíticos

El tratamiento de los trastornos de ansiedad se remonta al uso terapéutico de sustancias como el alcohol y el opio. Los primeros fármacos que surgieron para el tratamiento de la ansiedad no diferenciaban los efectos ansiolíticos de los efectos sedativos e hipnóticos. Dependiendo de la dosis, podían reducir la ansiedad, inducir sedación y sueño, servir como anestésicos e incluso provocar la muerte. La aparición en los años cincuenta del siglo XX de los meprobamatos, una década posterior de las benzodiazepinas y en los

noventa de los nuevos fármacos de naturaleza no benzodiazepínica ha ido contribuyendo de manera gradual y escalonada a la disgregación de los efectos ansiolíticos del resto de los efectos secundarios.

### **1.4.1. Etapa prebarbitúrica y barbitúrica**

El origen de la terapia farmacológica para la ansiedad comienza con el aislamiento de la morfina a partir del opio en Alemania por Sertürner, en 1806; la separación de bromuros de las cenizas de algas marinas en Francia por Balard, en 1826; y la síntesis del hidrato de cloral en Alemania por Justus von Liebig, en 1832.

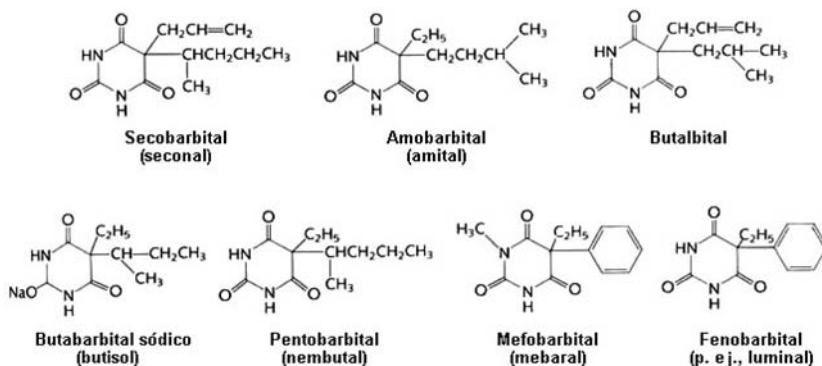
A partir de diferentes especies de plantas solanáceas, se aislaron alcaloides como el hiosciamus, que tenía propiedades sedativas e hipnóticas. En 1939 se aisló otro alcaloide, la hiosciamina, que se aplicó en gran medida dentro del ámbito psiquiátrico. El aislamiento de la hioscina (escopolamina) desde la hiosciamina y la preparación del paraldehído en la década de 1880 constituyeron tratamientos alternativos.

La administración subcutánea de la combinación de morfina (apomorfina) y escopolamina (hioscina) fue el tratamiento prevalente en la modalidad de excitación y agitación en psiquiatría a principios del siglo XX.

Para evitar los efectos secundarios del hidrato de cloral, se sintetizaron algunos derivados como el clorhexodal o el petricloral. Posteriormente, comenzaron a utilizarse los bromuros como fármacos con propiedades sedativas. De esta manera, se empleó el bromuro potásico en diferentes afecciones nerviosas, incluso en la epilepsia. Posteriormente, en 1900, los bromuros (bromuros de sueño) fueron utilizados en Shangai por Neil Mcleod como terapia de inducción del sueño (sueño inducido de alrededor de veinte horas diarias). La terapia de sueño prolongado también fue usada por Wolf con el empleo del metilsulfonal (Trionalkur®).

La síntesis de malonilurea (ácido barbitúrico), por Adolph Von Baeyer en 1863, abrió la vía para el desarrollo del barbital (ácido dietil-barbitúrico), el primer hipnótico barbitúrico introducido en 1903 (comercializado por la compañía Bayer como Veronal®).

Se sintetizaron cientos de estas sustancias, y algunas llegaron al mercado. De esta manera, los barbitúricos de acción ultracorta se utilizaron para la anestesia intravenosa, los de acción corta e intermedia se emplearon inicialmente como hipnóticos y para inducir la sedación preoperatoria, y los de acción prolongada fueron utilizados para la sedación continua, como ansiolíticos y como anticonvulsivantes.



**Figura 17.** Estructura química de algunas de las sustancias de naturaleza barbitúrica sintetizadas.

La terapia de sueño fue reintroducida como sueño prolongado con los barbitúricos de acción larga por Epifaneio en 1915 en la Universidad de Turín. Fue adoptado por Klaesi para el tratamiento de la esquizofrenia en 1922, en la Clínica Psiquiátrica Burgholzi en Zurich.

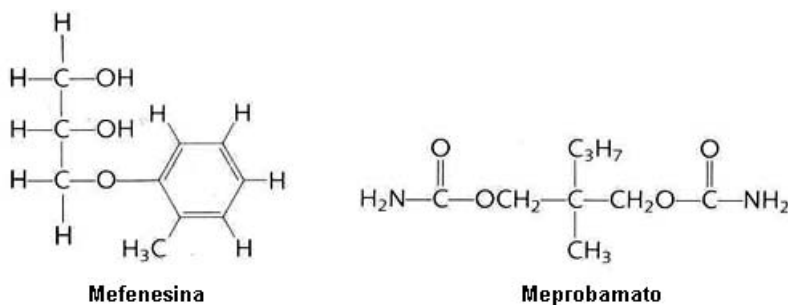
Sustancias como el amital sódico o el pentotal sódico se utilizaron como agentes coadyuvantes en el narcoanálisis. No obstante, el uso de los barbitúricos presentaba inconvenientes tan graves como la adicción y la muerte por sobredosis.

Las acciones y usos de los barbitúricos han sido muy variados. De los 2.500 agentes que se sintetizaron, unos cincuenta fueron introducidos en el mercado, como el secobarbital, el amobarbital, el pentobarbital, el fenobarbital, el amital sódico, el pentotal sódico, etc.

En definitiva, el barbital, junto con otros barbitúricos de acción ultracorta, corta, intermedia y larga, dominó el tratamiento del insomnio durante casi cincuenta años.

### 1.4.2. Meprobamato y otras sustancias

El desarrollo del meprobamato (un propanodiol) en el tratamiento de la ansiedad fue consecutivo a las investigaciones de Frank Berger, que se enfocaban al desarrollo de anti-bióticos para actuar sobre bacterias gramnegativas. De los diferentes compuestos analizados por Berger, sólo uno parecía ser útil desde el punto de vista terapéutico. Esta sustancia era la mefenesina, y actuaba directamente sobre la unión neuromuscular. Berger describió que la mefenesina parecía ejercer un efecto “tranquilizador” sobre la conducta de los animales. No obstante, tenía una vida media muy corta, ya que era rápidamente metabolizada en el organismo. Al inyectar Berger un grupo de compuestos a ratones, comprobó que provocaba una relajación muscular generalizada en los animales, los cuales permanecían despiertos y atentos al entorno. Cuando las dosis eran muy pequeñas sólo se



**Figura 18.** Estructura química de la mefenesina y del meprobamato. El meprobamato tenía una vida media de acción casi ocho veces superior a la mefenesina. Según Berger, el meprobamato tenía un efecto ansiolítico debido al hecho de que actuaba sobre diferentes regiones del sistema límbico, como la amígdala, y regulaba de esta manera la expresión de las reacciones emocionales.

observaba un efecto de relajación generalizado, sin que se observaran síntomas de parálisis muscular flácida.

Berger emigró a Estados Unidos y, junto con el investigador B.J. Ludwig, intentó mejorar la farmacocinética de la mefenesina. Como continuidad a estas investigaciones, a principios de los cincuenta Ludwig sintetizó el meprobamato (que se comercializó en 1954 con el nombre de Miltown®).

El meprobamato se caracterizó por ser un eficaz ansiolítico, por ser capaz de producir relajación muscular, tener una acción anticonvulsiva y producir cierto grado de somnolencia.

A partir de 1955, el meprobamato se hizo eco rápidamente en la opinión científica y popular del momento. No obstante, a mediados de los sesenta del siglo XX se retiró del mercado debido a sus problemas de tolerancia, abstinencia, adicción y sobredosis.

### Meprobamato

La comercialización del meprobamato (Miltown®) tuvo un gran éxito y reportó muchos millones de beneficio. A causa de esto, tras la retirada del fármaco del mercado, las industrias farmacéuticas se lanzaron en busca de otros agentes que produjeran específicamente efectos ansiolíticos sin producir sedación. Había muchas dudas sobre el mecanismo de acción del meprobamato para producir sus efectos ansiolíticos, lo cual hizo que muchas industrias llevaran a cabo la estrategia de sintetizar sustancias químicas, casi al azar, y evaluar sus efectos en diferentes modelos animales.

A raíz de esto, surgieron nuevos compuestos que se utilizaron como relajantes musculares de acción central, como el carisoprodol (derivado del meprobamato y comercializado como Soma®) y el metacarbamol (derivado de la mefenesina monocarbonato). Otros agentes ansiolíticos, sedantes e hipnóticos que surgieron entre las décadas de los años cincuenta y sesenta fueron la glutetimida, la meticualona, la dormezanona, el dantroleno, la metiprilona y el etclorvinol.

Durante más de una década, el meprobamato fue una de las sustancias ansiolíticas más prescritas en todo el mundo.

### 1.4.3. Benzodiazepinas

Sternbach, un investigador de la Universidad de Cracovia (Polonia), trabajaba en diferentes agentes tricíclicos, las heptoxidiacinas. Durante la Segunda Guerra Mundial emigró a Estados Unidos y continuó su investigación en la farmacéutica Hoffmann-La Roche. Sternbach desarrolló un grupo de sustancias que denominó *quinazolinas*, basándose en un haluro de alquino combinado con una serie de aminas secundarias. Estas sustancias no se relacionaban con los fármacos ansiolíticos conocidos hasta el momento.

Las quinazolinas no mostraron tener efectos ansiolíticos en estudios preclínicos, con lo cual Sternbach ya no se molestó en evaluar la última de las quinazolinas que había sintetizado (un compuesto denominado *Ro 5-0690*).

En 1957, un investigador llamado Earl Reeder solicitó el Ro 5-0690 para un estudio piloto, y obtuvo resultados sorprendentes. Esta sustancia sintetizada por Sternbach demostró tener un potencial ansiolítico muy superior al del meprobamato. Este nuevo agente (una 1,4-benzodiazepina) fue patentado por Sternbach con el nombre de *clordiazepóxido* (que posteriormente se comercializaría como Librium®). La diferencia del Ro 5-0690 con las otras quinazolinas sintetizadas por Sternbach era que había utilizado metilamina (una amina primaria) en el último estadio de la síntesis, lo cual hacía que la reacción utilizase otra vía distinta.

“La sustancia posee efectos hipnóticos y ansiolíticos en ratones, similares a los del meprobamato. En los gatos es dos veces más potente en lo relativo a la relajación muscular y diez veces más potente en el bloqueo del reflejo muscular.” Lowell O. Randall (1957).

Llegados a este punto, se comenzó a modificar la estructura química del clordiazepóxido con el fin de obtener otros agentes de potencia superior. El propio Sternbach sintetizó otro compuesto cinco veces más potente, el diazepam (comercializado con el nombre de Valium®).

Se sintetizaron cientos de benzodiazepinas y se comercializaron con indicaciones ansiolíticas, hipnóticas e incluso anticonvulsivantes.

El diazepam es una de las benzodiazepinas mejor caracterizadas.

#### *Popularidad y decadencia*

Durante más de diez años, las benzodiazepinas alcanzaron unos niveles de gran popularidad en el tratamiento del insomnio y la ansiedad.

Además de tratarse de los agentes con mayor efecto ansiolítico e hipnótico hasta el momento, las benzodiazepinas presentaban una ventaja notable respecto a otros agentes hipnóticos y sedantes, y era que la dosis terapéutica resultaba muy segura.

En 1970 se publicaron los datos de un estudio dirigido por Meter Hesbacher que comparaba la eficacia y la seguridad del diazepam y del fenobarbital. Este estudio (y otros posteriores) pusieron de manifiesto no sólo la superioridad terapéutica del diazepam, sino el hecho de que la incidencia y la intensidad de los efectos secundarios eran muy superiores en el caso del barbitúrico.

### **Benzodiacepinas**

Cuando se comercializaron las benzodiacepinas, algunas personas consumieron envases enteros con la intención de suicidarse. Aun así, estas personas podían dormir dos o tres días enteros sin mostrar efectos adversos al despertar. De todos modos, debemos tener en cuenta que las benzodiacepinas potencian los efectos depresivos del alcohol y de los barbitúricos y, por lo tanto, su combinación con alguna de estas sustancias puede ser letal.

Posteriormente, surgieron diferentes estudios que describían que las benzodiacepinas producían adicción. Con su uso continuado se generaba tolerancia, de tal manera que cuando se cesaba la administración se daba un efecto rebote, lo cual provocaba graves síntomas de ansiedad. De todas maneras, la tolerancia y abstinencia mostradas por las benzodiacepinas eran mucho menores que las observadas con los barbitúricos o con el meprobamato.

En 1984, la Comisión para las Drogas Narcóticas de las Naciones Unidas declaró que las benzodiacepinas eran unos agentes cuya prescripción debía estar sujeta a un control más riguroso.

“Las benzodiacepinas tienen la capacidad para producir un estado de dependencia y depresión del sistema nervioso central que conducen a distorsiones en la fuerza motriz, en el comportamiento y en el carácter.” Organización Mundial de la Salud (1984).

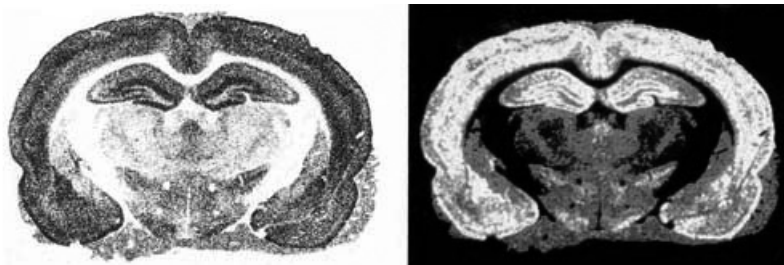
En Estados Unidos se llevó a cabo un férreo control de la prescripción de estos agentes, y se redujo a la mitad en 1989 con respecto a 1988. No obstante, las prescripciones se decantaron hacia otros productos con menos utilidad terapéutica, e incluso con más efectos secundarios, como los barbitúricos y el meprobamato.

A partir de 1985, disminuyó de manera progresiva la utilización de benzodiacepinas de carácter ansiolítico y aumentó el uso de las benzodiacepinas hipnóticas.

### *Receptor para las benzodiacepinas y síntesis de nuevos fármacos*

En 1977, dos grupos de investigadores (uno de la compañía Hoffmann-La Roche dirigido por Hans Mohler, y el otro de la compañía Ferrosan dirigido por Claus Braestrup y Richard Squires) descubrieron la existencia en el cerebro de receptores específicos donde se unían las benzodiacepinas. Este hecho abrió una puerta al conocimiento del mecanismo de acción del clordiazepóxido y del diazepam.

En 1978, un investigador del Instituto Nacional de la Salud Mental de Bethesda, John Tallman, observó que el GABA no competía con las benzodiacepinas por su sitio de unión. Otros investigadores observaron que las benzodiacepinas potenciaban la unión del GABA



**Figura 17.** Podemos observar en las dos fotografías la distribución del receptor benzodiazepínico en el cerebro de la rata. Los colores cálidos indican una densidad más elevada del número de receptores.

con su receptor en el complejo proteico acoplado a un canal de cloro. El punto de unión de las benzodiazepinas se sitúa, en SNC, en el mismo complejo receptor del GABA.

Hasta la fecha no se ha podido encontrar la sustancia endógena que se une al receptor de las benzodiazepinas. Sin embargo, el descubrimiento del receptor para las benzodiazepinas en el cerebro de la rata abrió nuevas miras en el estudio de las bases biológicas de la ansiedad, lo cual permitió la síntesis de nuevas benzodiazepinas.

Hay que tener en cuenta que el principal inconveniente de las benzodiazepinas era su prolongada vida media en el organismo, lo que, por un lado, era muy beneficioso para el tratamiento de trastornos crónicos de ansiedad, pero que vetaba su uso en el tratamiento de otras afecciones como el insomnio. Además, las benzodiazepinas se solían metabolizar y daban lugar a la aparición de sustancias activas que eran proclives a acumularse en el organismo después de una administración prolongada.

Todo esto impulsó la síntesis de nuevas benzodiazepinas de una vida media de eliminación más corta y sin metabolitos activos.

Por otro lado, se intentó ampliar las potenciales indicaciones de estos agentes. De este modo, a principios de los ochenta del siglo XX la compañía Upjohn introdujo en el mercado el alprazolam (una triazolo-benzodiazepina) para el tratamiento de los ataques de pánico.

En los años ochenta del siglo XX, se comenzaron a sintetizar benzodiazepinas de una vida media de eliminación más corta y sin metabolitos activos.

#### ***1.4.4. Historia de los $\beta$ -bloqueantes, de la buspirona y de los nuevos ansiolíticos***

Paralelamente al desarrollo de los agentes de naturaleza benzodiazepínica, fueron surgiendo otras sustancias con propiedades ansiolíticas.

Por ejemplo, sustancias como el antihistamínico hidroxizina (un derivado piperacínico) o la benzoctamina.

### Agentes $\beta$ -bloqueantes

En los años cincuenta del siglo XX, el estudio de la fisiología y neuroquímica cardíaca permitió la descripción de dos tipos de receptores adrenérgicos que producían efectos contrarios sobre la musculatura lisa: los receptores  $\alpha$  y los  $\beta$ .

Se pudo comprobar que la estimulación de los receptores  $\beta_1$  inducía un aumento de la contractibilidad y la frecuencia cardíaca. Esto abría una posible vía terapéutica para pacientes con problemas hipertensivos ya que, si se podía bloquear estos receptores con alguna sustancia, el corazón sería menos receptivo a la estimulación adrenérgica.

- En 1958, Powell y Slater descubrieron una sustancia  $\beta$ -bloqueante, el dicloroisoproterenol. Desafortunadamente, este agente demostró tener una alta toxicidad.
- En 1964 se pudo desarrollar el propranolol, una sustancia que actuaba como un antagonista del receptor  $\beta$ -adrenérgico.

Partiendo del hecho de que la respuesta de ansiedad puede implicar la hiperreactividad del SNA, Turner y colaboradores pusieron en marcha un estudio clínico en 1965 para evaluar el efecto del propranolol en pacientes con trastornos de ansiedad. Este estudio demostró la gran eficacia de este agente sobre el componente simpático de la ansiedad.

Un año más tarde, estos autores, basándose en las teorías sobre la emoción de William James y Carl Lange, sugirieron que el propranolol no sólo disminuía la reactividad autonómica *per se*, sino que también impedía el circuito de retroalimentación de la percepción de la sintomatología fisiológica que inducía un estado de ansiedad emocional en el paciente.

En 1968, Kakiuchi y Rall pusieron de manifiesto que en el SNC también se podían encontrar receptores  $\beta$ -adrenérgicos, y que el propranolol era capaz de atravesar la (barrera hematoencefálica) BHE.

### William James

1884 fue el año en el que el psicólogo americano William James hipotetizó que la sensación consciente de la emoción era secundaria a la respuesta fisiológica. Con posterioridad, concretamente en el año 1887, el también psicólogo danés Carl Lange propuso de manera independiente una teoría de las emociones del mismo modo que W. James; esta teoría en la actualidad es conocida como la *teoría de James-Lange*. Básicamente, la teoría de James-Lange sobre la emoción propugna que frente a un estímulo emocional hay un procesamiento sensorial de éste en la corteza sensorial. A su vez, ésta envía la información sobre la naturaleza del estímulo a la corteza motriz, encargada de desencadenar la respuesta física de la emoción (la expresión). La sensación consciente de la emoción (sentimiento) tiene lugar con posterioridad, concretamente cuando el córtex recibe las señales sobre los cambios acontecidos en nuestro estado fisiológico. Hay dos evidencias experimentales que apoyan la teoría de James-Lange. En primer lugar, se ha podido comprobar que diferentes emociones correlacionan con patrones específicos de actividad autonómica, endocrina y motriz. En segundo lugar, pacientes con lesiones de la médula espinal (y que, por lo tanto, no pueden recibir la señal de retroalimentación periférica) parece que tienen reducciones



en la intensidad de algunas de sus emociones. Pese a esto, esta teoría no puede explicar el hecho de que muchas veces el sentimiento consciente emocional permanezca aunque haya desaparecido la respuesta fisiológica periférica.

Posteriormente, surgieron otros fármacos  $\beta$ -bloqueantes que, pese a no atravesar la BHE, eran capaces de mostrar un efecto ansiolítico notable (por ejemplo, el practolol).

Los agentes  $\beta$ -bloqueantes se han utilizado para el tratamiento de los trastornos de ansiedad que presentan una alta reactividad simpática.

### *Buspirona*

En 1972, en un intento por encontrar un neuroléptico de perfil fundamentalmente serotoninérgico y no dopaminérgico, Wu y colaboradores (investigadores de la compañía farmacéutica Bristol-Myers) sintetizaron la buspirona (una azaspirodecanodiona).

Rápidamente se describió que este agente era capaz de inducir incrementos significativos de la hormona de crecimiento y de prolactina, y se sugería que podía actuar como antagonista de la dopamina en un ámbito hipofisario.

A pesar de esto, el rasgo más importante de esta sustancia es que se trata de un agonista parcial del receptor de la serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, y actúa en el estriado, en los núcleos del rafe dorsal y en el hipocampo.

La buspirona pertenece a un nuevo grupo químico (azaspirodecanodionas) con un perfil farmacológico distinto del de las benzodiazepinas, puesto que no tiene acciones hipnóticas, anticonvulsivantes y miorrelajantes, no altera la memoria y más que sedación produce insomnio. Su mecanismo de acción se debe al efecto agonista parcial sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>. Las azaspirodecanodionas no interactúan con el alcohol ni con otros neurodepresores. La buspirona es absorbida rápidamente y sufre un extenso metabolismo de primer paso; el 95% de la droga que circula se encuentra unida a proteínas plasmáticas. La influencia de la insuficiencia hepática o renal en su metabolismo y biodisponibilidad no se ha establecido. Se genera un metabolito activo N-desmetilbuspirona. Su vida media es de tres a cuatro horas.

En 1985 se introdujo la buspirona en el ámbito clínico en Alemania, y se evaluó su eficacia terapéutica en unos tres mil pacientes. La buspirona demostró que su efecto ansiolítico resultaba tan eficaz como el del diazepam, pero que era mucho más potente para tratar la sintomatología depresiva asociada. No obstante, su efecto terapéutico se observaba a largo plazo.

Otros trabajos pusieron de manifiesto que esta sustancia no interactuaba con otras drogas depresoras (como los barbitúricos y el alcohol), y que no producía adicción ni abstinencia.

### *Otros agentes ansiolíticos*

Durante los años posteriores al surgimiento de las benzodiazepinas, la industria farmacéutica se ha esforzado intensamente por desarrollar nuevos agentes que puedan tener

una potencial indicación para los trastornos de ansiedad, pero sin los problemas asociados a la utilización de las benzodiazepinas.

Algunas de las sustancias desarrolladas han sido las siguientes:

- La ipsapirona, una azaspirona de gran selectividad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y sin afectación del sistema de neurotransmisión dopaminérgico.
- La gepirona, un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1A</sub> postsináptico.
- Las ciclopirrolonas, capaces de actuar también sobre el sistema de neurotransmisión gabaérgico.
- Las imidazopiridinas, que actúan específicamente sobre algunas subunidades de los receptores para las benzodiazepinas.
- El ondansetrón, un antagonista 5-HT<sub>3</sub>.
- El abecarnil, un agonista parcial del receptor para las benzodiazepinas.

En los últimos años, se han desarrollado diferentes agentes con mecanismos de acción distintos para el tratamiento de la ansiedad.

## 2. Benzodiazepinas

### 2.1. Estructura, perfil farmacológico y farmacocinética

#### 2.1.1. Estructura química

El término *benzodiazepina* hace referencia a una estructura química determinada. Sin embargo, no todas las benzodiazepinas actúan como agonistas del receptor de benzodiazepinas y, además, algunos agonistas de este receptor no presentan la estructura química característica de las benzodiazepinas.

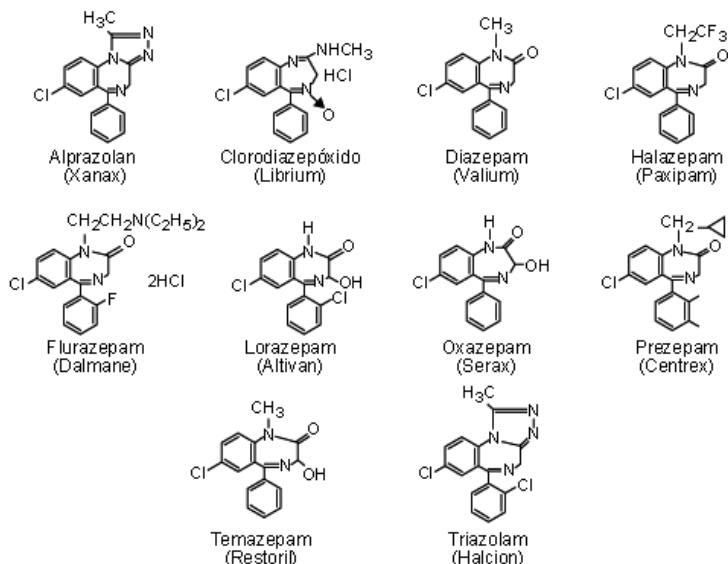
Químicamente, las benzodiazepinas tienen un factor común que es un anillo benzodiazepínico.

#### 2.1.2. Perfil farmacológico

##### *Efectos ansiolíticos y sedantes*

Las benzodiazepinas reducen la ansiedad de diferentes estados patológicos (como, por ejemplo, la ansiedad generalizada), posiblemente actuando directamente sobre diferentes regiones del sistema nervioso central como la corteza, el sistema límbico o, indirectamente, sobre los núcleos del rafe.

De manera secundaria, la mayoría de los agentes benzodiazepínicos tienen efectos sedativos. Algunas veces resulta difícil separar estos efectos de los efectos ansiolíticos.



**Figura 20.** Estructura química de algunas de las benzodiazepinas introducidas en el mercado. Mediante la adición de anillos se han obtenido series derivadas como las triazolobenzodiazepinas (por ejemplo, el alprazolam). En la posición 1, algunas benzodiazepinas pueden presentar un radical metilo (por ejemplo, el diazepam). En algunos casos se da un grupo carboxilo en la posición 2. Otras benzodiazepinas (como el oxazepam) están hidoxiladas en la posición 3.

### Acción hipnótica

La acción hipnótica de las benzodiazepinas posibilita su uso para el tratamiento del insomnio. Este efecto parece que se produce a causa de la acción benzodiazepínica sobre la formación reticular.

Las benzodiazepinas parecen modular distintos patrones del sueño:

- Reducción de la latencia del sueño.
- Descenso del número de despertares durante la noche.
- Decremento del tiempo total de sueño REM.
- Aumento del número de ciclos de sueño REM.

### Relajación muscular

Las benzodiazepinas también producen relajación de la musculatura esquelética. Este efecto parece estar mediado por su actuación sobre la médula espinal (lo cual facilita la inhibición presináptica), sobre el sistema de activación reticular ascendente, sobre el estriado dorsal e incluso sobre el cerebelo.

Las benzodiazepinas también pueden producir ataxia como efecto secundario de su acción sobre el cerebelo.

### *Actividad anti convulsivante*

La actividad anticonvulsivante generalizada que producen las benzodiazepinas parece ocurrir por medio de la inhibición de la actividad epiléptica mediante la potenciación de circuitos neuronales gabaérgicos en distintos ámbitos del SNC.

### *Amnesia*

En algunos casos, se han descrito problemas de memoria tras la administración de benzodiazepinas. Parece que estos efectos podrían deberse a la acción de las benzodiazepinas sobre estructuras relacionadas con alguno de los sistemas de memoria cerebrales como, por ejemplo, el hipocampo, la amígdala basolateral y el estriado dorsal.

### *Sistema cardiovascular y respiratorio*

Las benzodiazepinas tienen efectos muy leves sobre el sistema cardiovascular y respiratorio. Esto explicaría su amplio margen de seguridad.

Casi todas las benzodiazepinas presentan un perfil farmacológico similar: ansiolítico, sedante, hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante.

## **2.1.3. Farmacocinética**

### *Administración oral*

La administración oral de las benzodiazepinas hace que se absorban correctamente por el tracto gastrointestinal, y que alcancen sus niveles máximos entre treinta minutos y ocho horas después de su administración, dependiendo del grado de liposolubilidad.

### *Administración intramuscular*

Sólo el lorazepam y el midazolam se absorben de manera correcta al administrarse por vía intramuscular.

### *Solubilidad y media de vida*

Los fármacos benzodiazepínicos presentan una alta solubilidad, lo cual posibilita que pasen fácilmente la BHE.

La duración de la acción benzodiazepínica depende de su solubilidad. Su actividad puede ser más prolongada en personas obesas, ya que las benzodiazepinas presentan una distribución desde el compartimiento central hacia compartimientos periféricos, como el tejido adiposo.

No obstante, en algunos casos, la duración depende en mayor medida de la vida media de los metabolitos activos de los compuestos.

Por ejemplo, en el caso del flurazepam su vida media es de entre dos y tres horas, mientras que su principal metabolito (N-desalkilflurazepam) tiene una vida media de unas cincuenta horas.

**Tabla II.** Efectos y media vida de las benzodiacepinas y otras sustancias

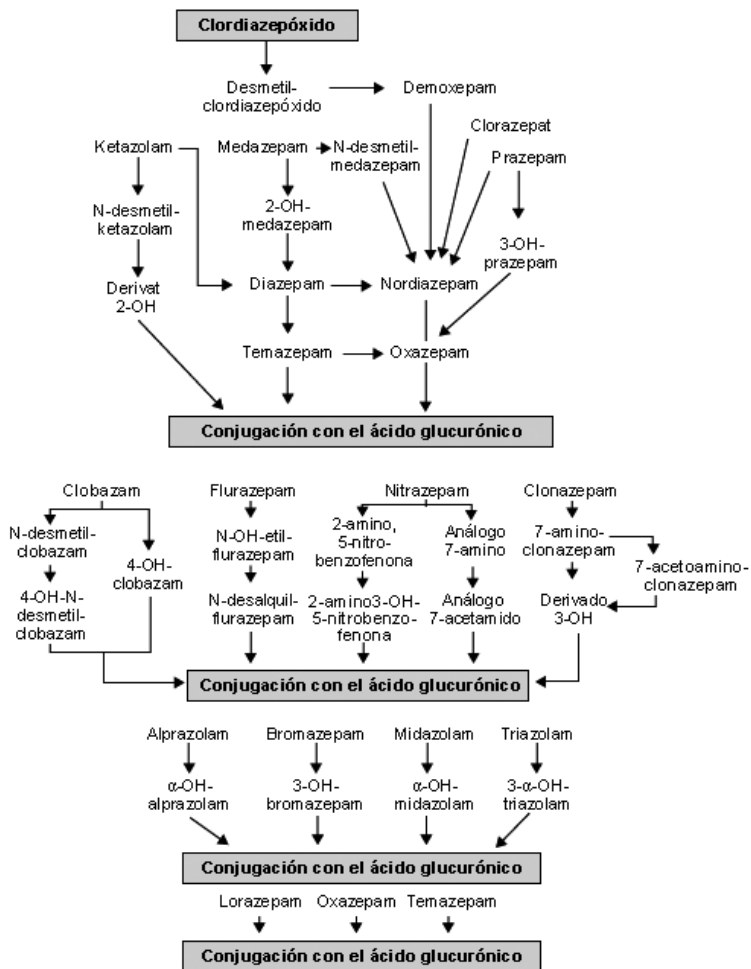
<b>Benzodiacepinas (marca registrada)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (horas) [metabolito activo]</b>	<b>Efecto</b>
Alprazolam (Xanax)	6-12	ansiolítico
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	10-20	ansiolítico
Chlordiazepóxido (Librium)	5-30 [36-200]	ansiolítico
Clobazam (Frisium)	12-60	ansiolítico,
anticonvulsivante		
Clonazepam (Klonopin, Rivotril)	18-50	ansiolítico,
anticonvulsivante		
Clorazepato (Tranxene)	[36-200]	ansiolítico
Diazepam (Valium)	20-100 [36-200]	ansiolítico
Estazolam (ProSom)	10-24	hipnótico
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	hipnótico
Flurazepam (Dalmane)	2-3 [40-250]	hipnótico
Halazepam (Paxipam)	24-60 [30-100]	ansiolítico
Ketazolam (Anxon)	2	ansiolítico
Loprazolam (Dormonoct)	6-12	hipnótico
Lorazepam (Ativan)	10-20	ansiolítico
Lormetazepam (Noctamid)	10-12	hipnótico
Medazepam (Nobrium)	36-200	ansiolítico
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	hipnótico
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax)	4-15	ansiolítico
Trazepam (Centrax)	[36-200]	ansiolítico
Quazepam (Doral)	25-100	hipnótico
Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	hipnótico
Triazolam (Halcion)	2	hipnótico
<b>Otras sustancias no benzodiacepínicas con efectos similares</b>		
Zaleplon (Sonata)	2	hipnótico
Zolpidem (Ambien, Stilnoct)	2	hipnótico
Zopiclona (Zimovane, Imovane)	5-6	hipnótico

La vida media o semivida (t<sub>1/2</sub>) de las benzodiacepinas, computada como el tiempo que permanecen en la sangre hasta alcanzar la mitad de su valor máximo después de una dosis. La vida media del metabolito se muestra entre corchetes. Aunque las benzodiacepinas tienen acciones similares, en el mercado son catalogadas como sustancias que tienen un efecto ansiolítico, hipnótico o anticonvulsivante, dependiendo principalmente de sus características farmacocinéticas. Datos revisados en agosto del 2002 por el Departamento de Neurología y Psiquiatría de la Universidad de Newcastle.

### *Metabolismo*

Las benzodiacepinas se metabolizan principalmente en el hígado. Su metabolismo sigue unas rutas bastante complejas.

En algunos casos, existen factores (el hecho de fumar, la edad, la presencia de enfer-



**Figura 21.** Vías metabólicas de las principales benzodiazepinas. La mayoría son biotransformadas por oxidación mediante oxidasas mixtas microsómicas hepáticas (fase metabólica I). Algunas benzodiazepinas (como el lorazepam, el temazepam y el lormetazepam) se metabolizan en conjugación con ácidos glucurónicos, con sulfatos y con sustancias acetiladas (fase metabólica II). Otras (como el diazepam, el clordiazepóxido y el flurazepam) se metabolizan mediante la fase I y la fase II.

medades hepáticas como la cirrosis o el alcoholismo) que pueden alterar el metabolismo de las benzodiazepinas que utilizan la vía de la oxidación (fase I). Por este motivo, en estos casos es preferible el uso de agentes que utilicen la vía de la conjugación (fase II).

Por ejemplo, teniendo en cuenta los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, se ha podido comprobar que las benzodiazepinas presentan una tolerancia cruzada parcial con el etanol.

**Tabla III.** Diferentes aspectos de la farmacocinética de algunos de los agentes benzodiazepínicos según su duración

	tm <sub>ax</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd l/kg	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad relativa
<b>De acción corta</b>					
Brotizolam	1	5			0,67
Midazolam	0,3	1,3-3,1	50,2	96	1,54
Triazolam	1,2	2,2		77	0,64
<b>De acción intermedia</b>					
Alprazolam		6-20		70	0,54
Bromazepam	1	10-20		70	0,24
Flunitrazepam	1	15-30		78	0,31
Ketazolam		6-25		96	–
Lorazepam	1-2	9-22	0,7-1	85	0,48
Lormetazepam	1-2	8-10			0,22
Nitrazepam	1	18-31	1,5-2,7	86	0,29
Oxazepam	2-4	4-13	0,6	90	0,45
Temazepam	0,8-2,5	8-12		97	0,54
<b>De acción larga</b>					
Clobazam	1-4	9-30		87-90	0,40
Clorazepata	0,9	24-60		82	–
Clordiazepóxido	1-4	6-28	0,2-0,6	94-97	–
Diazepam		20-100b	0,9-2	96-98	1,00
Flurazepam	1		3-4		–
Medazepam	1-2	36-200		98-99	–
Nordiazepam		40-100	0,9-1,2	97,6	0,79

La mayoría de las benzodiazepinas se absorben correctamente tras su administración oral, y se metabolizan a nivel hepático siguiendo dos posibles vías: la oxidación y/o la conjugación.

## 2.2. Mecanismo de acción

Un amplio cuerpo de trabajos experimentales confirma la crítica relación existente entre las benzodiazepinas y el sistema de neurotransmisión gabaérgico, y en concreto, sobre el receptor GABA<sub>A</sub>.

Las benzodiazepinas facilitan la transmisión gabaérgica mediante una acción sinérgica postsináptica fundamentalmente por su acción sobre el receptor GABA<sub>A</sub>.

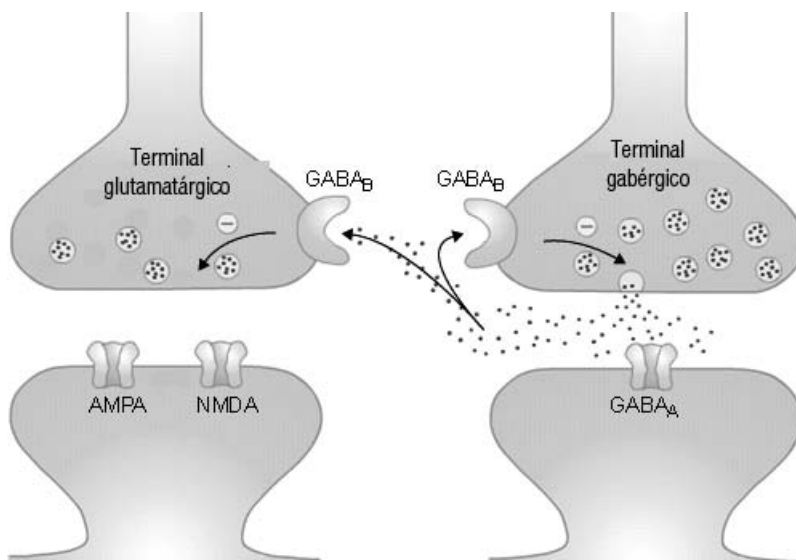
### 2.2.1. GABA

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC, con receptores ampliamente localizados en aproximadamente el 30% de las neuronas corticales y talámicas.

La acción del GABA se encuentra mediada básicamente por dos receptores: el GABA<sub>A</sub> y el GABA<sub>B</sub>.

- El receptor GABA<sub>A</sub> pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a un canal iónico. La principal acción del GABA es abrir el canal (que en este caso se trata de un canal de cloro).
- El receptor GABA<sub>B</sub> pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Parece que este receptor desempeña un papel fundamental como mediador de los potenciales postsinápticos inhibitorios lentos en múltiples regiones cerebrales. Además, también participa en la inhibición de la liberación de las aminas biógenas, de la acetilcolina, de aminoácidos excitatorios, de neuropéptidos, de hormonas e incluso del propio GABA cuando actúa como autorreceptor.
- Más recientemente, ha sido también caracterizado un tercer receptor por el GABA: el GABA<sub>C</sub>, que, al igual que el GABA<sub>A</sub>, es un receptor ionotrópico. No obstante, y a pesar de que se ha relacionado con diferentes funciones (aprendizaje y memoria, ritmos circadianos), este receptor se encuentra localizado básicamente en la retina.

El receptor GABA<sub>A</sub> es ionotrópico, mientras que el receptor GABA<sub>B</sub> es un receptor metabotrópico.



**Figura 22.** El receptor GABA<sub>B</sub> puede inhibir la liberación de distintos neurotransmisores como el glutamato (izquierda) o el mismo GABA (derecha).

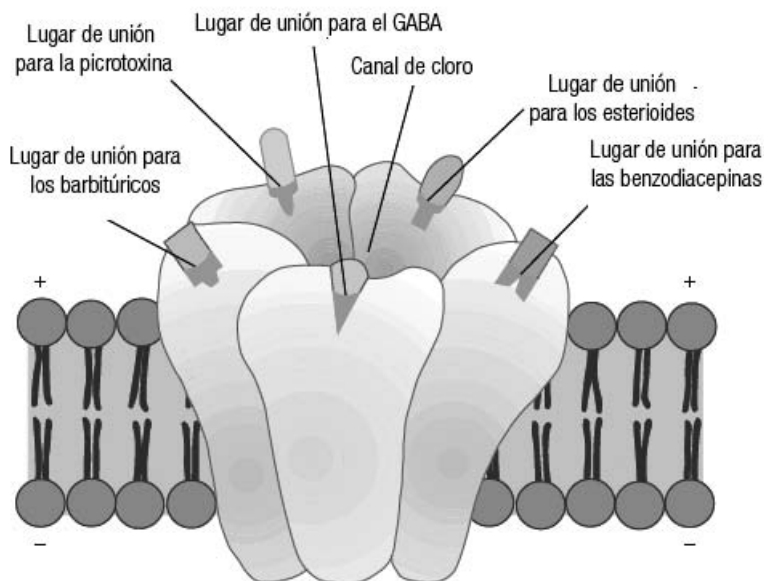


### 2.2.2. Receptor $GABA_A$

Puesto que las benzodiazepinas tienen su mecanismo de acción sobre el receptor  $GABA_A$ , se pasará a describir con más detalle las características moleculares de este receptor.

#### *Modulación alostérica*

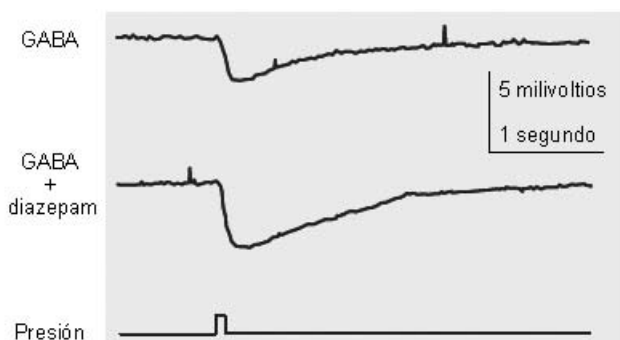
El complejo-receptor  $GABA_A$  posee diferentes localizaciones en las que se fijan moléculas que pueden interactuar alostéricamente entre sí, modificando la afinidad de las otras sustancias por sus respectivos sitios de unión y facilitando o inhibiendo la apertura del canal de Clen respuesta al GABA.



**Figura 23.** En este complejo molecular podemos encontrar un lugar sobre el cual se unen las benzodiazepinas. Al unirse estos agentes sobre su receptor, se aumenta la apertura del canal de  $Cl^-$  en presencia del GABA. Los barbitúricos, por su lado, también tienen otro lugar de unión. Cuando los barbitúricos se administran en dosis bajas, actúan aumentando el tiempo que el canal permanece abierto, mientras que en dosis altas son capaces de abrir directamente el canal de  $Cl^-$  e, incluso, de interferir en la actividad de otros canales, como los de  $Ca^{2+}$ . Otras sustancias, como la picrotoxina y algunos insecticidas, bloquean la apertura del canal producida por el GABA, y pueden inducir crisis convulsivas. Por otro lado, se ha podido comprobar que algunos esteroides (como la alfaxolona, y algunos metabolitos de la progesterona y de la desoxicorticosterona) actúan como moduladores alostéricos positivos de este complejo molecular. En dosis bajas, aumentan la afinidad del GABA por su receptor y aumentan el tiempo de apertura del canal. Además, estos esteroides, en dosis elevadas, son capaces de abrir directamente el canal iónico.

El GABA incrementa la tendencia de las benzodiacepinas a unirse sobre su receptor específico, y éstas aumentan también la tendencia del GABA a unirse a su receptor. A pesar de que las benzodiacepinas no parecen actuar directamente sobre la apertura del canal de cloro, en presencia del GABA incrementan los efectos de éste sobre la permeabilidad del ion. Por lo tanto, las benzodiacepinas son moduladoras alostéricas positivas del receptor  $GABA_A$ .

El GABA, al actuar solo, aumenta la permeabilidad del ion de cloro hasta cierto grado. Las benzodiacepinas (al igual que los barbitúricos) por sí mismas no pueden actuar abriendo el canal, pero sí pueden incrementar la conductancia del cloro cuando el GABA esté unido y, por tanto, potenciar en gran medida el efecto de éste.



**Figura 24.** En la figura se muestran dos registros eléctricos en los que se mide la respuesta neuronal en presencia del GABA y en presencia de éste con diazepam. Tal y como se puede observar, la benzodiacepina aumenta la acción del GABA e incrementa, de esta manera, los potenciales postsinápticos inhibitorios.

El etanol también modula el complejo-receptor  $GABA_A$  por mecanismos que hoy en día no están totalmente clarificados.

### *El complejo receptor $GABA_A$ : subunidades*

El receptor ionotrópico  $GABA_A$  es una proteína heteroligomérica que configura un canal para el ion  $Cl^-$ . Se conocen al menos 19 subunidades que conformarían las diferentes configuraciones del receptor  $GABA_A$ :  $\alpha_1$ - $\alpha_6$ ,  $\beta_1$ - $\beta_3$ ,  $\gamma_1$ - $\gamma_3$ ,  $\rho_1$ - $\rho_3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$  y  $\theta$ . Se considera, sin embargo, que la mayor parte de los receptores  $GABA_A$  del SNC son de tipo pentamérico (configurado por 5 unidades), usualmente compuestos por dos subunidades  $\alpha$ , dos subunidades  $\beta$  y una  $\gamma$ , cuya disposición conformaría el canal iónico central para el  $Cl^-$  característico del receptor  $GABA_A$ . Así, dependiendo de su composición para las diferentes subunidades, los receptores exhiben diferentes características farmacológicas y electrofisiológicas. No se conoce todavía exactamente el papel que tendrían las subunidades  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$  y  $\theta$ . Aun así, se ha sugerido que estas subunidades podrían sustituir a la subunidad  $\gamma$  en determinados subtipos de receptores  $GABA_A$ .

Por otra parte, receptores GABA homogénicos conformados únicamente por las unidades  $\rho 1$ - $\rho 3$  se han localizado básicamente en la retina. De hecho, tan específico es este tipo de receptor GABA que se ha designado como receptor GABA<sub>C</sub> y, por lo tanto, configuraría de nuevo receptores del GABA al lado de los GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>.

No obstante, lo que es cierto es que esta cantidad de subunidades que pueden configurar el receptor GABA<sub>A</sub> permite una gran cantidad de combinaciones diferentes entre ellas y, por lo tanto, posibilita la existencia de una gran variedad de subtipo de receptores GABA<sub>A</sub>, cada uno de ellos con características fisiológicas y farmacológicas distintivas.

### *Lugar de unión de las benzodiazepinas*

Tal y como ya hemos indicado, las benzodiazepinas y otros compuestos estructuralmente similares actúan potenciando la acción del GABA mediante la unión de éstas en un punto específico del receptor GABA<sub>A</sub>. Mediante su interacción con este punto de unión específico, las benzodiazepinas modularían de manera alostérica positiva la afinidad del GABA por el receptor GABA<sub>A</sub> potenciando así la acción del GABA sobre este receptor.

Ahora bien, con el fin de que este receptor GABA<sub>A</sub> sea sensible a las acciones de las benzodiazepinas, será necesaria la presencia, además de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , de la subunidad  $\gamma$ . De hecho, parece ser que el punto de unión para las benzodiazepinas en el receptor GABA<sub>A</sub> estaría localizado en la interfaz entre las subunidades  $\alpha$  y la subunidad  $g_2$ .

Efectivamente, las benzodiazepinas muestran especial afinidad por los receptores con presencia de las subunidades  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  o  $\alpha_5$ ; son los denominados "receptores sensibles a las benzodiazepinas". Por otra parte, los receptores conformados por las subunidades  $\alpha_4$  o  $\alpha_6$  son insensibles a las benzodiazepinas y en consecuencia se denominan "receptores insensibles a las benzodiazepinas".

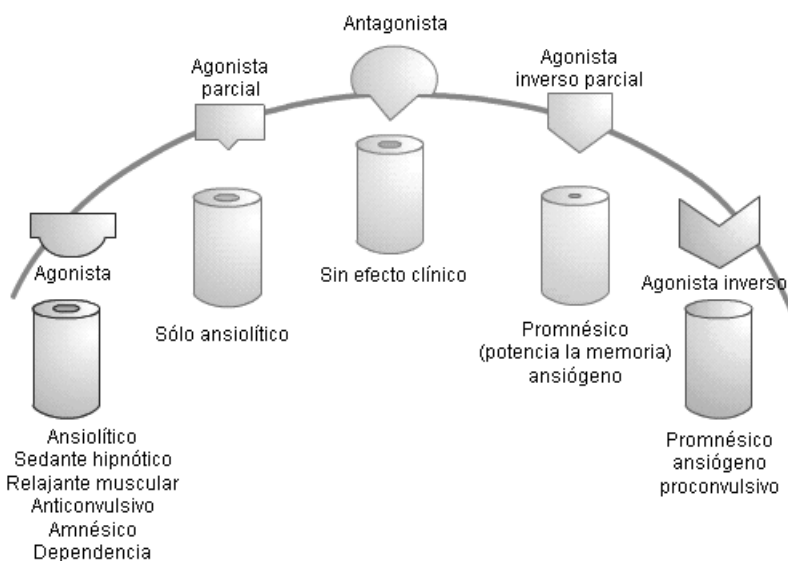
La mayoría de los receptores GABA<sub>A</sub> sensibles a las benzodiazepinas en SNC son del tipo  $\alpha_1\beta\gamma_2$ ,  $\alpha_2\beta\gamma_2$ ,  $\alpha_3\beta\gamma_2$  o  $\alpha_5\beta\gamma_2$ , mientras que los subtipos  $\alpha_4\beta\gamma_2$  y  $\alpha_6\beta\gamma_2$  no son sensibles a la acción de las benzodiazepinas. Dado que la subunidad  $\alpha_2$  es una constante en todos ellos y la subunidad  $\beta$  no parece influenciar de manera importante a la farmacología de estos fármacos, parece que sería la subunidad  $\alpha$  la que determinaría y caracterizaría a los receptores GABA<sub>A</sub> para las benzodiazepinas. Por lo tanto, los diferentes subtipos de GABA<sub>A</sub> para las benzodiazepinas reciben el nombre de la subunidad  $\alpha$  correspondiente ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ , etc.). Se cree que el subtipo  $\alpha_2$  sería el responsable de la acción ansiolítica de las benzodiazepinas, mientras que el subtipo  $\alpha_1$  lo es de sus efectos relajantes musculares y sedantes.

Aparte de las diferentes propiedades farmacológicas y fisiológicas intrínsecas a cada subtipo de receptores para las benzodiazepinas, la heterogeneidad regional de los diferentes subtipos de estos receptores en el SNC podría ser también una razón para explicar la variedad de los efectos farmacológicos, tanto terapéuticos como adversos, asociados a las benzodiazepinas. Así, por ejemplo, el subtipo  $\alpha_1$  (subtipo mayoritario) se puede localizar fundamentalmente en el cerebelo y en el córtex cerebral, donde podría estar mediando los efectos sedantes y relajantes musculares; el subtipo  $\alpha_2$  está presente de manera modera-

damente importante en el córtex y en el hipocampo y estaría esencialmente asociado a los efectos ansiolíticos y anticonvulsivos; el subtipo  $\alpha_5$  no es muy abundante, pero se expresa básicamente en el hipocampo y estaría asociado a los efectos disruptores cognitivos y sobre la memoria que presentan habitualmente estos tipos de fármacos; finalmente, el papel del subtipo  $\alpha_3$  no está muy bien establecido, pero podría estar también involucrado, aunque de manera parcial y muy limitada, en los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas se unen a receptores específicos del complejo-receptor GABA<sub>A</sub>, con una afinidad que es proporcional a su potencia ansiolítica.

### 2.2.3. Agonistas, antagonistas y agonistas inversos de los receptores benzodiazepínicos



**Figura 25.** Hay diferentes sustancias que pueden unirse al receptor benzodiazepínico. Los agonistas completos (por ejemplo, ciertas benzodiazepinas) modulan de manera positiva la apertura del canal cuando está presente el GABA, y provocan de esta manera los efectos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, relajantes de la musculatura esquelética y anticonvulsivantes. Incluso, pueden inducir ciertos efectos secundarios como la adicción y la aparición de problemas de memoria. Los agonistas parciales tienen un menor efecto modulador positivo. En el centro de la distribución tenemos las sustancias antagonistas, que simplemente se unen al receptor sin tener ningún efecto alostérico, pero impidiendo que otras sustancias (por ejemplo, las propias benzodiazepinas) se unan al receptor. En la derecha del espectro tenemos a los agonistas inversos, que pueden ser completos o parciales. Éstos tienen la acción contraria de los agonistas, es decir, modulan de manera negativa la permeabilidad del cloro en presencia del GABA, de manera que provocan efectos contrarios como la inducción de ansiedad. (Adaptado de Sthal, 2008).

### *Ligando endógeno*

Es lógico pensar que, si existe un receptor específico de unión a las benzodiazepinas, debería también existir un ligando endógeno. Hasta el día de hoy, no hay pruebas concluyentes de la existencia de esta sustancia.

En los años cuarenta del siglo XX (antes de la síntesis de la primera benzodiazepina), se encontraron en el cerebro humano diferentes metabolitos benzodiazepínicos.

En 1986, DeBlas y Sangameswaran aislaron el N-desmetildiazepam (un metabolito de diferentes benzodiazepinas) en el cerebro de ratas que nunca habían sido expuestas a las benzodiazepinas.

Algunos autores han sugerido que la fuente de las benzodiazepinas encontradas en un ámbito cerebral podría ser la dieta, ya que se ha demostrado la biosíntesis de benzodiazepinas en algunos hongos, y se ha encontrado diazepam y lorazepam en ciertos alimentos.

Un posible candidato a ser el ligando endógeno ha sido una proteína que se encuentra asociada a los receptores gabaérgicos y que, además, es capaz de modular su actividad, la denominada GABA-modulina.

De todas maneras, el compuesto más estudiado ha sido el péptido inhibidor de la unión del diazepam. Esta sustancia tiene propiedades ansiógenas, ya que actúa como un modulador alostérico negativo del complejo-receptor y reduce la apertura del canal iónico en presencia del GABA. Esta sustancia podría minimizar la acción sobre el sistema nervioso de las benzodiazepinas obtenidas por medio de la dieta.

### *Agonistas*

Además de las benzodiazepinas, algunas sustancias como la zopiclona, las triazolopiridazinas, los derivados de las pirazoloquinolinonas, el zolpidem y algunos derivados de las  $\beta$ -carbolinas tienen un efecto agonista al actuar sobre determinados subtipos de receptores para las benzodiazepinas.

Estas sustancias disminuyen la ansiedad e incluso tienen efectos sedantes de una manera similar a las benzodiazepinas, pero no idéntica.

### *Agonistas parciales*

Teniendo en cuenta que los agonistas parciales modulan positivamente el complejo-receptor pero de una manera más moderada, es posible pensar que podríamos sintetizar una benzodiazepina más específica que solo tuviera efectos ansiolíticos, sin presentar sedación ni ningún tipo de efecto secundario.

El imidazenilo es una benzodiazepina que actúa como agonista parcial. Presenta una alta afinidad por el receptor benzodiazepínico y su actividad alostérica positiva es menor que la presentada por otras benzodiazepinas. Sus efectos son ansiolíticos y antiepilépticos, sin presentar relajación muscular, sedación, ataxia, tolerancia, interacciones farmacocinéticas con el alcohol y los barbitúricos ni amnesia.

### Antagonistas: flumazenilo

El flumazenilo es una sustancia que se une al receptor para las benzodiazepinas e impide que éstas se unan revirtiendo su efecto tras una sobredosis de benzodiazepinas o después de la anestesia.

El flumazenilo es un antagonista del receptor para las benzodiazepinas. Esta sustancia puede competir con una benzodiazepina por su lugar de unión y, de esta manera, revertir sus efectos ansiolíticos o sedantes.

El flumazenilo también puede competir con los agonistas inversos del receptor para las benzodiazepinas.

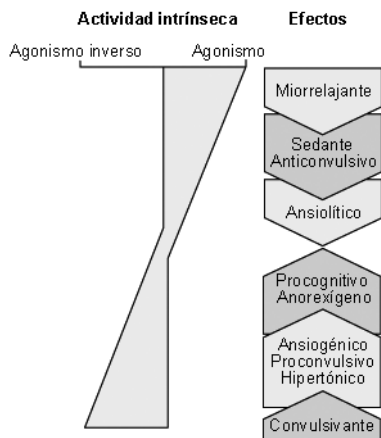
Esta sustancia se ha utilizado para tratar la encefalopatía hepática. En esta afección parece producirse un aumento de los niveles del supuesto ligando endógeno para el receptor benzodiazepínico, lo cual induce una depresión neuronal generalizada. El flumazenilo bloquea el receptor y produce una notable mejoría clínica.

### Ro 15-4513

Esta sustancia fue estudiada hace unos años debido a que revertía la mayor parte de los efectos conductuales del etanol. No obstante, no pudo ser aplicada en el ámbito terapéutico debido a su alta toxicidad.

### Agonistas inversos: $\beta$ -carbolinas

Las sustancias derivadas de las  $\beta$ -carbolinas pueden presentar una afinidad por el receptor para las benzodiazepinas. Estas sustancias modulan de manera negativa la acción del GABA sobre el canal iónico, y provocan los efectos opuestos a las benzodiazepinas (ansiedad, convulsiones, etc.).



**Figura 26.** Esquema de los efectos producidos en el espectro agonismo-agonismo inverso sobre el receptor de las benzodiazepinas.

Existen, además, otros agonistas inversos que no son  $\beta$ -carbolinas.

Hay diferentes sustancias que pueden unirse al receptor de las benzodiazepinas, y activarlo de manera completa o parcial, bloquear su efecto o, incluso, ejercer una acción inversa.

## **2.3. Efectos secundarios, interacciones farmacológicas e indicaciones**

### **2.3.1. Efectos adversos**

El hecho de no ajustar la dosis de manera correcta al efecto que se pretende conseguir puede dar lugar a la aparición de diferentes efectos adversos.

Algunos de los principales efectos adversos son los siguientes:

- Sedación y somnolencia.
- Enlentecimiento psicomotor.
- Amnesia anterógrada tras la administración intravenosa (por ejemplo, en la inducción de la anestesia), o tras la administración oral de sustancias como el triazolam, lo cual puede generar un deterioro de los procesos de consolidación de la información.
- Ataxia y confusión en personas ancianas.
- Conducta agresiva por desinhibición.
- Posibles efectos teratogénicos del diazepam durante el primer trimestre de embarazo.

Algunos de estos efectos adversos, dependiendo de la indicación terapéutica, pueden ser clínicamente deseables, como por ejemplo, la sedación en momentos específicos.

### *Tolerancia y abstinencia*

Otros aspectos que hay que tener en cuenta en el uso clínico de las benzodiazepinas es que estos compuestos pueden generar lo siguiente:

- Tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes.
- Tolerancia cruzada con el alcohol y los barbitúricos.
- Tolerancia a los efectos ansiolíticos e hipnóticos de un tratamiento a largo plazo.
- Síndrome de abstinencia tras la supresión de la sustancia.
- Efecto rebote (después de la retirada del fármaco, que aparezcan síntomas de ansiedad más intensos que antes de iniciar el tratamiento).

El efecto adverso más común en la familia de los agentes benzodiazepínicos es la sedación en momentos clínicamente indeseables.

### **2.3.2. Interacciones farmacológicas**

Partiendo del hecho de que las benzodiazepinas se utilizan con frecuencia en tratamientos a largo plazo, es muy importante conocer las posibles interacciones farmacológicas que puedan tener otros agentes con los fármacos de naturaleza benzodiazepínica. Esta interacción puede tener lugar tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico.

#### *Cimetidina y disulfiram*

Estas sustancias retrasan el metabolismo de las benzodiazepinas (inhiben el metabolismo oxidativo), sobre todo de aquellas que tienen un perfil de actuación largo como el clordiazepóxido y el diazepam.

El disulfiram se utiliza para el tratamiento del alcoholismo.

#### *Gallamina y succinilcolina*

Pueden interactuar con agentes benzodiazepínicos y producir, en algunos casos, parálisis.

#### *Isoniazida, fluvoxamina y estrógenos*

Mediante la inhibición enzimática, estas sustancias pueden exacerbar los efectos de las benzodiazepinas.

#### *Antiácidos, tabaco y rifampina*

Los antiácidos afectan al metabolismo de las benzodiazepinas y reducen su absorción gastrointestinal. El tabaco y la rifampina interfieren con la inducción enzimática.

#### *Digoxina*

Aumenta la vida media de las benzodiazepinas.

#### *Alcohol y otras sustancias sedantes*

El alcohol y otros agentes, como los barbitúricos, pueden interactuar con las benzodiazepinas y provocar una acusada sedación e, incluso, depresión respiratoria.

Hay agentes que pueden alterar diferentes aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las benzodiazepinas.

### **2.3.3. Indicaciones**

En problemas de ansiedad a corto plazo, las benzodiazepinas pueden ser la herramienta terapéutica adecuada para producir un efecto rápido.

Por ejemplo, para tratar la ansiedad reactiva al estrés han mostrado ser una elección con una alta potencia terapéutica.



No obstante, en otras afecciones a más largo plazo en las que se requiera un tratamiento de larga duración, los problemas de adicción, tolerancia y abstinencia de las benzodiazepinas limitan su uso.

Otras indicaciones de las benzodiazepinas:

- Debido a sus efectos sedativos y de relajación muscular, son muy útiles para el tratamiento de distonías y discinesias, y para el tratamiento de los espasmos musculares secundarios a traumatismos, inflamaciones o procesos patológicos similares.
- Para el tratamiento de los síntomas agudos de la abstinencia alcohólica, ya que presentan tolerancia cruzada.
- Por sus efectos anticonvulsivantes, se han utilizado para el tratamiento del tétanos y de la epilepsia.
- Para el tratamiento del insomnio, por sus efectos hipnóticos.

El efecto terapéutico de las benzodiazepinas aparece de manera rápida, generalmente en la primera semana de tratamiento.

### **3. Sedantes, agentes hipnóticos, anticonvulsivantes y otras sustancias de naturaleza ansiolítica**

#### **3.1. Barbitúricos y meprobamato**

Dos de los agentes clásicamente utilizados en el tratamiento de la ansiedad han sido los barbitúricos y el meprobamato.

##### **3.1.1. Barbitúricos**

Los efectos principales de los barbitúricos son la sedación, la inducción del sueño y la anestesia. Sin embargo, algunos barbitúricos (como el fenobarbital) tienen también propiedades anticonvulsivantes selectivas.

##### *Mecanismo de acción*

A concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal de cloro del complejo-receptor GABA<sub>A</sub> permanece abierto, cuando el neurotransmisor se encuentra presente (modulación alostérica positiva).

A altas concentraciones son capaces de abrir directamente el canal iónico, y a esto se debe principalmente su elevada toxicidad.

Parece que los efectos sedativos de estos agentes son provocados por su acción sobre el sistema de activación reticular ascendente.

Los barbitúricos aumentan la unión de las benzodiazepinas y del GABA con sus respectivos receptores en el complejo-receptor GABA<sub>A</sub>.

### *Inhibición sináptica*

Los barbitúricos potencian la inhibición sináptica, que se produce tanto postsinápticamente como presinápticamente.

La postsináptica se da fundamentalmente en los sitios siguientes:

- En las células piramidales de la corteza y del cerebelo.
- En los núcleos talámicos de relevo.
- En la sustancia negra.
- En el núcleo cuneado.

La presináptica, por su parte, se focaliza en la médula espinal.

### *Farmacocinética*

Los barbitúricos se metabolizan fundamentalmente a nivel hepático, y producen metabolitos polares inactivos que secretan por la orina.

Su administración crónica puede producir tolerancia farmacocinética debida a la inducción enzimática desencadenada.

Los barbitúricos, al igual que las benzodiazepinas, muestran tolerancia cruzada con el etanol.

El grado de penetración en el sistema nervioso depende de su liposolubilidad. Sin embargo, en general suelen ser bastante liposolubles.

Efectos de los barbitúricos sobre los patrones del sueño

- Reducen la latencia del sueño y los movimientos corporales durante el mismo.
- Aumentan el estadio 2 del sueño y reducen el sueño de ondas lentas (3 y 4).
- Prolongan la latencia de sueño REM.
- Disminuyen el tiempo total y el número de ciclos de sueño REM.

### *Toxicidad y efectos adversos*

Los barbitúricos presentan un estrecho margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la DL50, lo que limita notablemente su uso en un ámbito clínico.

Los barbitúricos provocan graves problemas de adicción y de abstinencia. Interaccionan con otras sustancias depresoras y aumentan los riesgos de sobredosis.

Son agentes que suprimen la respiración y, por tanto, debe evitarse su uso en pacientes con apnea.

También son contraindicados en sujetos que presenten porfiria, ya que los barbitúricos aumentan la síntesis de porfirina.

El complejo-receptor GABA<sub>A</sub> es el principal sitio de acción para los barbitúricos.

### 3.1.2. *Meprobamato*

El meprobamato (y otras sustancias como el tibamato) pertenece a la familia de los propanodiolos.

En la clínica, estaría en un nivel intermedio entre las benzodiazepinas y los barbitúricos. Su margen de seguridad es menor que el de las benzodiazepinas, pero mayor que el de los barbitúricos.

Se utiliza como agente sedante e hipnótico en personas que muestran intolerancia a las benzodiazepinas y, en algunos casos, en personas ancianas.

En un ámbito farmacocinético, se produce una tolerancia cruzada entre los barbitúricos y el meprobamato.

El meprobamato presenta una gran similitud farmacológica con los barbitúricos.

## 3.2. *Azaspirodecanodionas*

Las azaspirodecanodionas son una familia de agentes ansiolíticos. Entre estas sustancias se incluye la buspirona, la gepirona y la tandospirona.

### 3.2.1. *Perfil farmacológico*

Las azaspirodecanodionas son sustancias con un perfil ansiolítico muy potente (parecido al mostrado por las benzodiazepinas). No obstante, tienen la desventaja de la lentitud del inicio de la acción (parecido al mostrado por algunos antidepresivos).

Son sustancias que no provocan relajación de la musculatura esquelética ni tienen efectos hipnóticos o sedantes. Tampoco han mostrado afectación sobre el componente motor o sobre la memoria.

Las azaspirodecanodionas no inducen adicción ni síndrome de abstinencia.

Las azaspirodecanodionas son agentes ansiolíticos de alta eficacia, pero de inicio tardío.

### 3.2.2. *Mecanismo de acción*

La buspirona y los agentes análogos son agonistas parciales del receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>.

Diferentes estudios de autorradiografía han mostrado que estas sustancias muestran una alta fijación en estructuras relacionadas con la neurotransmisión serotoninérgica, como los núcleos del rafe, el *septum* lateral, el córtex frontal, el hipocampo, la corteza entorrinal y el núcleo interpeduncular.

El hecho de que la aparición de su acción terapéutica sufra un cierto retraso después de la administración del fármaco sugiere que su mecanismo de acción podría implicar cambios adaptativos que se dan en la regulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

La bupiriona provoca una “regulación al alza” de los autorreceptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>, que enlentece la activación de la neurona y que hace que se libere menos serotonina. El efecto de la bupiriona como agonista parcial sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos podría estar relacionado con los efectos secundarios del fármaco (mareos y náuseas). El efecto de la bupiriona dependerá de las concentraciones del agonista completo (serotonina): si la serotonina se encuentra en concentraciones altas, la bupiriona tiene un efecto antagonista, ya que compite con la serotonina para unirse a los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y, al tener menos potencia que ésta (dado que la bupiriona es agonista parcial), tiene menos efecto neto. A pesar de esto, si hay muy poca serotonina, la bupiriona tiene un efecto agonista, ya que el efecto neto resultante acaba siendo mayor.

La bupiriona es capaz de disminuir la actividad serotoninérgica de las neuronas de los núcleos del rafe, de la amígdala, del *septum* lateral y del hipocampo.

Del mismo modo, esta sustancia aumenta la excitabilidad de las neuronas noradrenérgicas del LC, lo cual explicaría por qué no produce sedación ni somnolencia.

La bupiriona es un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

### 3.2.3. Farmacocinética, reacciones adversas e interacciones

#### *Farmacocinética*

La bupiriona se absorbe con rapidez a través del aparato digestivo. No obstante, el metabolismo de este fármaco hace que aproximadamente sólo un 4% del mismo llegue a la circulación sistémica.

El metabolismo de la bupiriona es fundamentalmente hepático y sigue la vía oxidativa. Sin embargo, su metabolito principal (*N*-desmetilbupiriona) es conjugado. Tanto el agente como los metabolitos pueden ser excretados en la leche, aunque la mayor parte es eliminada por vía renal y, en menor grado, por vía biliar.

#### *Reacciones adversas*

Los efectos secundarios de estos fármacos son menores que los mostrados por otros fármacos ansiolíticos. De todas maneras, pueden aparecer mareos y náuseas tras su administración.

#### *Interacciones*

La bupiriona no presenta interacciones farmacocinéticas con las benzodiazepinas y con otros fármacos ansiolíticos. Tampoco bloquea el síndrome de abstinencia que se observa a menudo cuando se interrumpe el tratamiento con benzodiazepinas.

Diferentes estudios clínicos no han encontrado interacciones entre el alcohol y la buspirona.

Las interacciones farmacocinéticas y los efectos secundarios de estos fármacos son menores que los mostrados por otros agentes ansiolíticos.

### **3.2.4. Indicaciones**

Puesto que se trata de un fármaco muy bien tolerado y con muy pocos efectos secundarios, la buspirona se utiliza en los casos siguientes:

- En pacientes que muestran síntomas de ansiedad generalizada de manera crónica.
- Cuando se da un uso comórbido de otras sustancias que puedan interferir en diferentes aspectos farmacológicos de otros ansiolíticos (como el alcohol y las benzodiazepinas).
- En ancianos.
- En trastornos mixtos, en los que la ansiedad se acompaña de sintomatología depresiva.

La buspirona se utiliza para tratar la ansiedad generalizada crónica y los trastornos mixtos de ansiedad-depresión.

## **3.3. Ansiolíticos noradrenérgicos**

Algunos de los síntomas característicos de la respuesta de ansiedad se deben a la hiperactividad de las neuronas noradrenérgicas.

### **3.3.1. Agonistas adrenérgicos $\alpha_2$**

Los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  presentan una localización fundamentalmente en el nivel presináptico y pueden actuar también como autorreceptores. En la neurotransmisión noradrenérgica, los receptores presinápticos  $\alpha_2$  constituyen un freno de la activación neuronal. Se ha podido comprobar que la administración de agonistas  $\alpha_2$  puede aliviar la sintomatología de la ansiedad. Un fármaco que ha mostrado eficacia clínica ha sido la clonidina, un agonista  $\alpha_2$  selectivo, que presenta un efecto inhibitor sobre la transmisión noradrenérgica. Este fármaco también se utiliza para combatir la hiperactividad adrenérgica presente durante la abstinencia de ciertas drogas adictivas como los opiáceos y el alcohol.

En general podemos decir que la clonidina ha mostrado gran eficacia para el tratamiento del componente autonómico de la ansiedad.

### 3.3.2. $\beta$ -bloqueantes

Cuando la sintomatología clínica de la ansiedad tiene un carácter básicamente adrenérgico, esto es, básicamente autonómico, se puede utilizar una sustancia  $\beta$ -bloqueante (por ejemplo, el propanolol), sola o en combinación con benzodiacepinas. Las sustancias que bloquean los receptores postsinápticos  $\beta$ -adrenérgicos evitan el efecto del exceso de neurotransmisión noradrenérgica y, de esta manera, reducen el componente autonómico de la respuesta de ansiedad. Por ejemplo, la taquicardia asociada a algunos estados ansiosos, ya que la frecuencia cardíaca está modulada noradrenérgicamente vía receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Estas sustancias se han utilizado para reducir la ansiedad en la fobia social.

## 3.4. Antidepresivos, antihistamínicos y otras sustancias

Diferentes receptores para neurotransmisores han demostrado la capacidad de modular la respuesta de ansiedad y de poseer efectos ansiolíticos. Esto no es sorprendente, debido a que los sistemas neurales que controlan la respuesta de ansiedad son variados y presentan múltiples interacciones funcionales.

Actualmente están surgiendo ansiolíticos de nueva generación que intentan abordar mecanismos de acción diferentes en distintos sistemas neuroquímicos.

### 3.4.1. Antidepresivos

Después de la puesta al mercado de las benzodiacepinas, diferentes estudios describieron que la administración de antidepresivos tricíclicos en pacientes obsesivocompulsivos podía tener un efecto eficaz. Del mismo modo, se pudo comprobar que la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en pacientes con ataques de pánico también resultaba clínicamente beneficiosa.

Actualmente, la imipramina (un antidepresivo tricíclico) se utiliza en el tratamiento de los ataques de pánico, aunque algunos estudios sugieren que también es eficaz en los trastornos fóbicos. Su efecto terapéutico se puede vislumbrar a largo plazo, ya que tarda semanas en reducir la ansiedad.

Se está comprobando el efecto de algunos SRS, como la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, sobre diferentes trastornos de ansiedad como las crisis de pánico, la fobia social, el trastorno obsesivocompulsivo, el trastorno por estrés postraumático e, incluso, sobre el trastorno de ansiedad generalizada. Sus principales desventajas son, por un lado, el retraso del efecto terapéutico y, por otro, que en los momentos iniciales del tratamiento pueden agravar el cuadro de ansiedad.

En definitiva, podemos concluir que algunos agentes utilizados para el tratamiento de

los trastornos depresivos han mostrado gran eficacia clínica en el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad.

### 3.4.2. Antihistamínicos

Se ha podido comprobar que algunas sustancias de naturaleza antihistamínica (por ejemplo, la hidroxicina) pueden también tener un perfil ansiolítico, probablemente debido a sus efectos sedantes. El uso clínico de estos agentes estaría muy limitado a determinadas condiciones o a determinados tipos de pacientes.

### 3.4.3. Antagonistas de las taquiquininas y de la colecistoquinina

#### *Taquiquininas*

Las taquiquininas son unos péptidos de pequeño tamaño que incluyen la sustancia P, la neuroquinina A y la neuroquinina B. Los receptores de las taquiquininas ( $NK_1$ ,  $NK_2$  y  $NK_3$ ) son metabotrópicos: el  $NK_1$  y el  $NK_3$  se encuentran en áreas cerebrales relacionadas con las respuestas de ansiedad, como la amígdala, el hipotálamo y el *locus coeruleus*, mientras que el  $NK_2$  se puede localizar fundamentalmente en la periferia (musculatura lisa).

Diferentes sustancias antagonistas de los receptores  $NK_1$  han demostrado tener efectos ansiolíticos en modelos animales. También se ha podido comprobar en estudios preclínicos que los agonistas del receptor  $NK_3$  tienen cierto perfil ansiolítico. De todas maneras, se necesitan más trabajos que puedan determinar la posible relevancia de este receptor en el tratamiento de la ansiedad.

En definitiva, diferentes datos preclínicos sugieren que el tratamiento con antagonistas  $NK_1$  podría ser una herramienta útil para la ansiedad.

#### *Antagonistas $CCK_B$*

Tal como hemos visto a lo largo del capítulo, la CCK es un péptido que se localiza en el sistema nervioso con diferentes sistemas de neurotransmisión (por ejemplo, el GABA, la serotonina, la dopamina, etc.).

Se puede encontrar actividad de este péptido en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, la corteza, el estriado y la médula espinal. De los dos subtipos de receptores para la colecistoquinina ( $CCK_A$  y  $CCK_B$ ) que podemos encontrar en el cerebro, el  $CCK_B$  parece el más relacionado con la respuesta de ansiedad. Se ha podido comprobar que algunos agentes antagonistas selectivos del receptor  $CCK_B$  (como el LY288513, el PD135158; el L-365,260 y el CI-988) podrían tener efectos ansiolíticos. De todas maneras, hay resultados contradictorios.

En conclusión, en lo que respecta a los ataques de pánico, actualmente están en fase de estudio diferentes antagonistas de la colecistoquinina.

### 3.5. Agentes antiepilépticos y anticonvulsivantes

Las sustancias antiepilépticas y anticonvulsivantes producen gran variedad de efectos directos, indirectos, moduladores y compensatorios y actúan mediante distintos mecanismos de acción: inhiben los canales de sodio y calcio, modulan el sistema de neurotransmisión gabaérgica, inhiben la excitabilidad glutamatérgica, etc.

#### 3.5.1. Carbamacepina

Se trata de un iminoestilbeno relacionado químicamente con la imipramina (un anti-depresivo tricíclico).

##### *Farmacocinética*

Después de la administración oral, la absorción de la carbamacepina es lenta e impredecible, dado que presenta un grado de disolución muy lento en el fluido gastrointestinal. La carbamacepina se metaboliza en el hígado (mediante el sistema del citocromo P450) y da lugar a diferentes metabolitos, muchos de los cuales tienen actividad antiepiléptica. Su vida media de eliminación oscila entre dieciocho y cincuenta y cinco horas.

##### *Mecanismo de acción*

La carbamacepina inhibe la entrada de Na<sup>+</sup> (canales dependientes de voltaje), y bloquea selectivamente las descargas neuronales de alta frecuencia a la vez que potencia la acción del GABA.

##### **Efectos a nivel postsináptico**

Además, la carbamacepina parece tener efectos en un ámbito postsináptico, pues altera las concentraciones de neurotransmisores, el metabolismo de receptores y los sistemas de segundos mensajeros. Sin embargo, parece que este segundo mecanismo de acción no es responsable de sus efectos antiepilépticos. Por ejemplo, se ha podido comprobar que la carbamacepina actúa como una antagonista del receptor de la adenosina.

##### *Indicaciones*

El tratamiento con carbamacepina es clínicamente útil para las crisis parciales y para las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, aunque no presenta efectividad para las crisis de ausencia y para las mioclonías.

Otras indicaciones de la carbamacepina son las siguientes:

- Los episodios agudos de manía.
- Episodios agudos de depresión mayor.
- Tratamiento profiláctico del trastorno bipolar.



### *Efectos adversos*

La carbamacepina es un agente que se suele tolerar bastante bien. De todas maneras, puede producir algunos efectos adversos como por ejemplo náuseas, vómitos y mareos; somnolencia y alteraciones en la movilidad fina; sequedad de boca; visión borrosa; fiebre; taquicardia; convulsiones; respiración irregular o superficial; diarrea (pérdida severa, deposiciones líquidas); confusión; intranquilidad y nerviosismo; hiponatremia, etc.

En definitiva, la carbamacepina es un iminoestilbeno eficaz para el tratamiento de diferentes afecciones epilépticas, así como para el tratamiento de algunos trastornos afectivos.

### **3.5.2. Valproato**

El dipropilacético es una sustancia que está relacionada químicamente con el GABA. Se puede utilizar tanto como sal sódica (valproato sódico) o como ácido (ácido valproico).

### *Farmacocinética*

El valproato se metaboliza en las mitocondrias mediante oxidación ( $\beta$ -oxidación) y fuera de las mitocondrias por medio de la vía del citocromo P450.

### *Mecanismo de acción*

Algunas evidencias experimentales sugieren que el valproato produce sus efectos antiepilépticos modificando el metabolismo del GABA potenciando su acción. Se ha comprobado que este agente es capaz de inhibir el catabolismo del GABA, de incrementar su síntesis, de incrementar su liberación, de incrementar la densidad de receptores GABA<sub>B</sub> y de aumentar la respuesta neuronal a este neurotransmisor.

Otros trabajos han postulado que el valproato podría ejercer sus efectos antiepilépticos reduciendo el influjo neuronal de sodio y aumentando la salida de potasio, modificando la conductancia al calcio e incluso inhibiendo la neurotransmisión glutamatérgica.

### *Indicaciones*

El valproato ha mostrado eficacia en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas, y en el cotratamiento de diferentes afecciones epilépticas.

Además, esta sustancia también se ha utilizado para controlar los episodios agudos de manía y para episodios mixtos.

### *Efectos adversos*

Algunos de los efectos adversos que puede producir son los siguientes:

- Mareos, náuseas y vómitos.
- Somnolencia.

- Fatiga y dificultad para caminar.
- Aumento de peso.
- Temblores.
- Pérdida del cabello.

### ***3.5.3. Otras sustancias antiepilépticas***

La carbamacepina y el valproato son dos de los fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento antiepiléptico y anticonvulsivante. De todas maneras, se han estudiado y evaluado clínicamente otras sustancias con perfiles farmacológicos muy distintos.

#### *Oxcarbacepina*

Tiene una estructura química similar a la de la carbamacepina y se ha utilizado en el tratamiento de epilepsias tonicoclónicas generalizadas y en crisis parciales.

#### *Fenitoína*

Es un agente que ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y en el tratamiento de las crisis parciales.

#### *Lamotrigina*

Es un anticonvulsivante con una eficacia notable en el tratamiento de las crisis parciales. Parece actuar inhibiendo la liberación glutamatérgica.

#### *Gabapentina*

Es un aminoácido químicamente parecido al GABA. Se trata de un anticonvulsivo y relajante muscular de nueva generación que ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de las crisis parciales con y sin generalización secundaria.

#### *Topiramato*

Se trata de un agente anticonvulsivante que tiene efectos clínicos demostrados sobre la estabilización del estado de ánimo. Puede provocar pérdida de peso.

#### *Barbitúricos con perfil antiepiléptico*

Diferentes barbitúricos, como el fenobarbital, presentan actividad antiepiléptica. Se ha mostrado que estos agentes podrían tener un efecto clínico beneficioso frente a convulsiones tonicoclónicas generalizadas y frente a crisis parciales. Estos agentes prolongan la apertura del canal de cloro en presencia del GABA en el receptor ionotrópico GABA<sub>A</sub>.

Hay otras sustancias que han presentado algún tipo de acción antiepiléptica o anticonvulsivante en estudios preclínicos y o/en estudios clínicos: la primidona, la etosuximida, el diazepam, el lorazepam, el clonazepam, el clobazam, el felbamato, la viga-

bantrina, la acetazolamida, el estiripentol, el etorobarb, la fosfenitoína, la tiagabina, la remacemida, la zonisamida, etc.

Una vez instaurado el tratamiento antiepiléptico es difícil y arriesgado modificarlo.

## 4. Tratamiento farmacológico de la ansiedad

Entre los años sesenta y setenta del siglo XX, la psicología y la medicina utilizaron la farmacología para diferenciar entre categorías de psicopatologías. Por ejemplo, el hecho de que los trastornos de ansiedad (pero no los episodios depresivos) respondieran a las benzodiazepinas, y los estadios depresivos (y no los trastornos de ansiedad) respondieran a las sustancias antidepressivas utilizadas en el momento.

Actualmente se ha podido comprobar que el límite no está claramente definido, y que existen muchos agentes antidepressivos que son considerados como la elección terapéutica más adecuada para diferentes trastornos de ansiedad.

### 4.1. Ataques de pánico

En el tratamiento de los ataques de pánico, los antidepressivos tricíclicos (ATC) mostraron sus efectos terapéuticos en los años sesenta del siglo XX. En los años posteriores, se introdujeron los IMAO y las benzodiazepinas. En los noventa, los ISRS mostraron su efectividad terapéutica y su alto margen de seguridad.

#### *IMAO*

Los IMAO se han mostrado efectivos en el tratamiento de los ataques de pánico. El agente más estudiado ha sido la fenelzina, un IMAO no selectivo e irreversible, la cual ha mostrado gran potencia terapéutica, sobre todo en el tratamiento agudo, aunque debido a sus efectos adversos no es muy utilizado.

Estos compuestos comportan restricciones importantes en la dieta (por ejemplo, alimentos con contenido en tiramina), interaccionan con otros fármacos y la sobredosis puede ser letal.

Dentro de este grupo de fármacos, existen algunos que son reversibles (inhibidores reversibles de la MAO<sub>A</sub> –IRMA–) y que, por tanto, comportan menos efectos adversos. Dentro de los IRMA se ha estudiado el efecto de la moclobemida y la brofaromina. En los dos casos, se ha demostrado una eficacia terapéutica comparable a la clomipramina, la fluoxetina y la fluvoxamina.

## *ATC*

Diferentes estudios han confirmado la eficacia de los ATC en el tratamiento tanto a corto como a largo plazo de los ataques de pánico.

La imipramina y la clomipramina han sido los agentes más estudiados, aunque también se han usado otros como la doxepina, la amitriptilina, la desipramina y la nortriptilina. Por sus efectos anticolinérgicos y antihistamínicos (sobre todo en el caso de la clomipramina), y por sus amplios efectos secundarios, se ha limitado su uso en la clínica. También están contraindicados en los pacientes que presentan condiciones médicas comórbidas como el glaucoma y distintas afecciones cardíacas.

## *Benzodiazepinas*

Otro de los fármacos que ha mostrado gran potencia en el tratamiento del pánico han sido las benzodiazepinas, como el alprazolam y el clonazepam.

Su principal ventaja es que su efecto es casi inmediato. No obstante, debido a la aparición de tolerancia, adicción y abstinencia con el uso crónico de estos fármacos, en el tratamiento a largo plazo pueden comportar más problemas que otros fármacos de naturaleza antidepressiva.

## *ISRS*

De todos los fármacos antidepressivos utilizados actualmente en el tratamiento de los ataques de pánico, los ISRS estarían en el primer puesto. Compuestos como la sertralina, la paroxetina, el citalopram y la fluvoxamina han demostrado gran eficacia en el tratamiento del pánico. De todas formas, su principal problema es que se da un retraso importante en el inicio de los efectos terapéuticos. Este hecho hace que haya una baja tolerancia de los pacientes hacia el tratamiento, sobre todo al inicio del mismo. Además, su uso crónico puede comportar un aumento de peso, la aparición de disfunciones sexuales e incluso la aparición de abstinencia.

## *Anticonvulsivantes*

Agentes como el valproato y la carbamacepina se han utilizado en el tratamiento del pánico. El valproato ha mostrado ser particularmente efectivo cuando se dan problemas afectivos asociados. La carbamacepina tiene amplios efectos antipánico en pacientes que presentan registros electroencefalográficos anormales.

Otras sustancias anticonvulsivas que se están evaluando para el tratamiento del pánico son la lamotrigina, la pregabalina y la vigabatrina.

## *Otros agentes*

La nefazodona es un antagonista serotoninérgico (5-HT<sub>2C</sub>) que también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Este agente reduce la ansiedad en pacientes deprimidos con ataques de pánico comórbidos.

La mirtazapina es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico que bloquea los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , histaminérgicos  $H_1$  y serotoninérgicos  $5-HT_3$ ,  $5-HT_{2A}$ , y  $5-HT_{2C}$ . Algunos estudios sugieren que podría ser un tratamiento efectivo para los ataques de pánico.

La venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de estos trastornos en pequeños estudios clínicos controlados.

Otras sustancias que han mostrado una limitada eficacia en el tratamiento del pánico han sido las siguientes:

- Los antagonistas de la CCK.
- La buspirona y el bupropión.
- Los agonistas parciales de las benzodiazepinas.
- Agonistas del neuropéptido Y y antagonistas de la sustancia P.

**Tabla III.** Diferentes aproximaciones terapéuticas de combinación de agentes farmacológicos para el tratamiento del pánico

Combinados para el tratamiento farmacológico de los ataques de pánico
ISRS + benzodiazepina
ISRS+ zaleplon/zolpidem
ISRS + trazodona
ISRS + mirtazapina
Venlafaxina + benzodiazepina
Nefazodona + benzodiazepina
Mirtazapina + benzodiazepina
ATC + benzodiazepina
IMAO + benzodiazepina
ISRS + terapia cognitiva/conductual

En el tratamiento del pánico no sólo se ha utilizado la monoterapia, sino también la combinación de distintos agentes. En la tabla podemos observar algunas combinaciones que se han utilizado más frecuentemente en clínica.

A pesar de que no se han encontrado diferencias significativas en la eficacia mostrada por los agentes más comunes utilizados en el tratamiento del pánico, los ISRS son considerados actualmente por muchos clínicos como el tratamiento de elección.

## 4.2. Fobia social

Diferentes agentes entactógenos han mostrado tener la capacidad de facilitar el establecimiento de contactos sociales. De esta manera, desde la antigüedad hasta nuestros

días se han utilizado para tales efectos sustancias como el alcohol e incluso la MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina).

#### *Inhibidores reversibles y no reversibles de la MAO*

La fenelzina (un IMAO) ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de la fobia social pero, debido a los problemas que comporta, su uso clínico se encuentra limitado. No obstante, la moclobemida (un IRMA) ha mostrado una gran eficacia sin presentar los problemas asociados a otros agentes de hipertensión.

#### *ISRS*

Sustancias como la paroxetina han mostrado ser uno de los tratamientos de elección para la fobia social. Su eficacia terapéutica ha sido ampliamente demostrada en múltiples estudios.

También se ha evaluado la eficacia de otros agentes como la fluvoxamina, la fluoxetina, la sertralina y el citalopram.

#### *Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina*

Otras sustancias estudiadas han sido la venlafaxina y la nefazodona. Los dos fármacos han mostrado eficacia en el tratamiento de la fobia social que presenta comorbilidad con el trastorno de personalidad de evitación.

#### *Anticonvulsivantes*

La gabapentina ha demostrado ser capaz de inducir la reducción de los síntomas de fobia social en comparación con pacientes placebo. No obstante, otros agentes de nueva generación como la pregabalina se encuentran todavía en fase de estudio.

#### *Beta-bloqueantes*

Antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos como el propranolol y el oxprenolol son utilizados también para el tratamiento de la ansiedad asociada a la fobia social, fundamentalmente por sus efectos inhibidores sobre las respuestas fisiológicas asociadas a la ansiedad, como, por ejemplo, el aumento de la frecuencia cardíaca. No obstante, sólo serían adecuados en casos concretos.

El uso de los ISRS es el tratamiento de primera línea para la fobia social.

### **4.3. PTSD**

Los ISRS, como la sertralina o la fluoxetina, han demostrado ser capaces de disminuir los síntomas del PTSD moderado y severo. Los IMAO han mostrado también efectos beneficiosos sobre este tipo de pacientes. En lo que respecta a los IRMA, la moclobemida ha resul-

tado altamente efectiva, mientras que los efectos de la brofaromina no se diferencian del placebo.

Los anticonvulsivantes como el divalproex y la lamotrigina han mostrado resultados muy favorables.

No obstante, en ex combatientes de guerra, en los que este trastorno tiende a cronicarse, los resultados han sido un tanto decepcionantes. Algunos de los agentes probados en excombatientes han sido la nefazodona, el bupropión, la mirtacepina, los ISRS y antagonistas  $\alpha 1$ . La mayoría de estas sustancias han obtenido efectos parciales o moderados sobre la sintomatología del trastorno.

En la actualidad se está evaluando la eficacia terapéutica de numerosos agentes, entre los que podemos destacar los antagonistas de los receptores del CRH, potenciadores del neuropéptido Y, sustancias antiadrenérgicas, antagonistas de la sustancia P, antagonistas glutamatérgicos, agentes capaces de normalizar el sistema de opiáceos endógenos, etc.

En definitiva podemos concluir que los ISRS parecen el tratamiento de elección para el PTSD.

#### **4.4. Ansiedad generalizada**

Antes del desarrollo de las benzodiazepinas, se utilizaban diferentes agentes farmacológicos para el tratamiento de la ansiedad generalizada. Entre éstos, destacaban ATC como el doxepin, la imipramina y la amitriptilina; antihistamínicos como la hidroxizina y la difenhidramina; barbitúricos como el mefobarbital; agentes sedantes como el meprobamato, etc. En los años cincuenta del siglo XX, surgieron las benzodiazepinas y se convirtieron en el tratamiento de elección durante décadas. Sin embargo, debido a los problemas de abstinencia y tolerancia que presentaban estos agentes, y a causa de la introducción de nuevas sustancias en los años ochenta y noventa del siglo XX como la buspirona, la venlafaxina y los ISRS, el tratamiento de la ansiedad generalizada se amplió hacia otros derroteros.

Las benzodiazepinas han dominado durante años el tratamiento farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada.

##### *Benzodiazepinas*

Las benzodiazepinas han mostrado una alta eficacia para el tratamiento de la ansiedad generalizada. Actualmente, los agentes más utilizados con esta indicación son el alprazolam, el clordiazepóxido, el clorazepato dipotásico, el diazepam y el lorazepam.

De todas maneras, su uso a largo plazo puede comportar problemas de abstinencia e, incluso, la aparición del efecto rebote.

## ATC

A pesar de que los ATC se han utilizado durante años para el tratamiento de la ansiedad generalizada, sólo la imipramina ha mostrado efectos terapéuticos comparables a los de las benzodiacepinas.

## *Buspirona*

La buspirona es un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1A</sub> con propiedades ansiolíticas. En varios estudios, este agente farmacológico ha mostrado una eficacia terapéutica muy similar a la de las benzodiacepinas.

## ISRS

Diferentes estudios han mostrado que sustancias como la paroxetina han demostrado tener capacidad de reducir los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada.

## *Venlafaxina*

Este inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina se ha mostrado efectivo en el tratamiento de los síntomas de ansiedad asociados con la depresión mayor. Igualmente, este mismo agente, pero con su formulación para una liberación sostenida (venlafaxina XR), es efectivo para el tratamiento de la ansiedad generalizada.

## *Otras sustancias*

Otros agentes que se han evaluado en relación con el tratamiento farmacológico de la ansiedad generalizada han sido la trazodona, la nefazodona, algunos anticonvulsivantes (carbamacepina y valproato) y los agonistas parciales del receptor GABA<sub>A</sub>.

Sustancias como la buspirona, la venlafaxina y la paroxetina han sustituido las benzodiacepinas como tratamiento a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada.

## **4.5. TOC**

Se han utilizado diferentes sustancias para el tratamiento del TOC en monoterapia o combinadas: litio, buspirona, trazodona, benzodiacepinas, antipsicóticos atípicos, zaleplon, zolpidem, clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.

## *Clomipramina*

Este agente es un ATC que reduce la sintomatología del TOC, además de tener efectos antidepressivos (independientes) en pacientes que presentan asociados problemas del estado de ánimo.



## ISRS

Al igual que la clomipramina, los ISRS resultan eficaces para el tratamiento del TOC y para los síntomas de depresión asociados.

### Otros tratamientos

Se ha podido comprobar que algunos pacientes no responden a los ISRS. En estos casos, se han utilizado diferentes estrategias para aumentar el efecto de estos agentes. Se han combinado con otras sustancias como la buspirona, la trazodona, el litio, diferentes benzodiacepinas, sustancias hipnóticas como el zaleplon y el zolpidem, antipsicóticos atípicos y convencionales, etc.

**Tabla IV.** Diferentes aproximaciones terapéuticas de combinación de agentes farmacológicos para el tratamiento del TOC

Tratamiento farmacológico del TOC
ISRS + buspirona
ISRS+ trazodona
ISRS + litio
ISRS + benzodiacepina
ISRS + zaleplon/zolpidem
ISRS + antipsicótico convencional
ISRS + antipsicótico atípico
ISRS + terapia conductual

Los ISRS constituyen el tratamiento de primera línea para el TOC. La combinación de estas sustancias con otros fármacos se ha constituido como una opción terapéutica en muchos casos

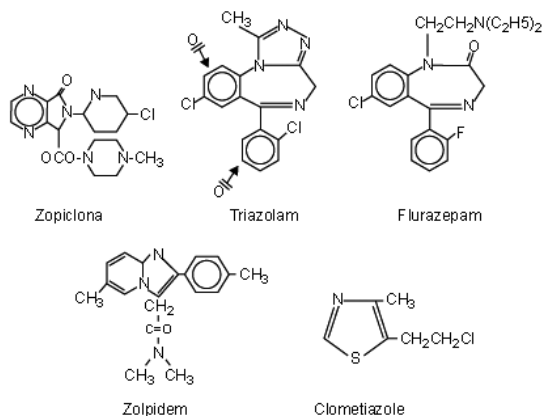
### 4.3. Tratamiento farmacológico del insomnio

El insomnio puede ser una afección primaria con una fisiopatología específica, o bien una afección secundaria a diferentes factores, incluyendo los trastornos de ansiedad.

Según su duración, podemos hablar de los tipos siguientes: insomnio transitorio (que no suele requerir tratamiento, ya que revierte por sí mismo), insomnio a corto plazo (en el que se puede aplicar un tratamiento puntual en un ámbito sintomático) e insomnio a largo plazo (que resulta incapacitante y persistente).

Las diferentes sustancias que se han utilizado para el tratamiento del insomnio se dividen en nueve grupos farmacológicos:

- Ciclopirrolonas: zopiclona.
- Imidazopiridinas: zolpidem.
- Pirazolopirimidina: zaleplon.



**Figura 27.** Principales agentes que se han utilizado en el tratamiento del insomnio.

- Benzodiazepinas: brotizolam, midazolam, triazolam, temazepam, flunitrazepam, flurazepam, quazepam, estazolam.
- Antidepresivos sedantes: tricíclicos, trazodona, mirtazapina, nefazodona.
- Antihistamínicos sedantes: difenhidramina, doxilamina, hidroxicina.
- Anticolinérgicos sedantes: escopolamina.
- Sedantes hipnóticos más antiguos: hidrato de cloral.
- Productos naturales: melatonina, valeriana.

De manera más específica, y según su vida media de eliminación, podemos distinguir entre los siguientes:

- Vida media muy breve: zaleplon.
- Vida media breve: zopiclona, zolpidem, brotizolam, midazolam, triazolam.
- Vida media intermedia: temazepam, estazolam y flunitrazepam.
- Vida media prolongada: flurazepam, quazepam.

Los agentes no benzodiazepínicos tienen la ventaja de que raramente producen problemas de adicción, tolerancia, síntomas de abstinencia e incluso de insomnio de rebote.

En conclusión, para el tratamiento del insomnio se han utilizado diferentes agentes en función de su vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), del inicio de sus efectos y de la potencia mostrada.

#### 4.3.1. Zaleplon

El zaleplon es una pirazolopirimidina que actúa de manera selectiva sobre el lugar de las benzodiazepinas del receptor GABA<sub>A</sub> de subtipo  $\alpha_1$ . Se trata de un agente sedante-hipnótico no benzodiazepínico de inicio rápido y de duración muy breve (unos sesenta minu-

tos de semivida de eliminación). Debido a su rápida eliminación, está especialmente indicado para los problemas de inicio del sueño, aunque puede mantener el sueño durante toda la noche.

Resumiendo, el zaleplon es un agente sedante hipnótico no benzodiazepínico, especialmente indicado para los problemas de inicio del sueño.

#### **4.3.2. Zolpidem**

El zolpidem es una imidazopiridina que actúa de manera selectiva sobre el lugar de las benzodiazepinas del receptor GABA<sub>A</sub> de subtipo  $\alpha_1$ . Se trata de un agente sedante hipnótico no benzodiazepínico que alcanza su concentración máxima entre dos y tres horas después de la administración y tiene una semivida de eliminación de entre 1,5 a 3 horas. Esta sustancia provoca una disminución de la latencia para el comienzo del sueño no REM, de la frecuencia de despertares durante la noche y del tiempo de vigilia durante el periodo de sueño.

Resumiendo, el zolpidem es un agente que está indicado para el tratamiento del insomnio transitorio durante un periodo no superior a tres días.

#### **4.3.3. Zopiclona**

La zopiclona es un agente sedante hipnótico no benzodiazepínico de la familia de las ciclopirrolonas que actúa de manera selectiva sobre el lugar de las benzodiazepinas del receptor GABA<sub>A</sub> de subtipo  $\alpha_1$ . Tiene una vida media de eliminación de entre 3,5 a 6,5 horas. Al igual que el zolpidem, esta sustancia disminuye la latencia del sueño, el número de despertares y el tiempo total de éstos. Además, incrementa la cantidad de sueño del estadio 2 y evita los descensos del sueño de ondas lentas, que se encuentra disminuido en las personas que sufren insomnio. La semivida de eliminación de la zopiclona es más larga que la mostrada por el zaleplon y el zolpidem.

#### **4.3.4. Benzodiazepinas**

Uno de los tratamientos más comúnmente utilizados para el insomnio ha sido el de las benzodiazepinas sedantes e hipnóticas. Estas sustancias provocan una disminución del estadio 1, una supresión del sueño de ondas lentas y un aumento del estadio 2. Además, aumentan de manera significativa la latencia de aparición del primer periodo de sueño REM.

Los fármacos benzodiazepínicos difieren en alto grado en su vida media de eliminación y en su potencia terapéutica. Por ejemplo, el midazolam presenta una vida media de eliminación de entre 1,5 a 2,5 horas, el triazolam de 2,1 a 5 horas, el brotizolam de 5 horas, el temazepam de 10 a 20 horas, el flunitrazepam de 9 a 31 horas y el flurazepam de 40 a 150 horas. Además de los agentes que presentan, por ejem-

plo, una vida media de eliminación intermedia, unos tienen una potencia terapéutica reducida (como en el caso del temazepam) mientras que otros presentan una potencia terapéutica elevada (como el flunitrazepam).

Conjugando los factores **tiempo necesario para el inicio de los efectos** y **duración de los efectos**, es posible planificar el abordaje terapéutico para cada problema específico.

Supongamos que tenemos un paciente que tiene problemas para conciliar el sueño y para mantenerlo durante toda la noche. En este caso, la terapia más adecuada sería un agente de inicio rápido y de duración intermedia.

Los efectos secundarios agudos están relacionados con el estado físico y mental del paciente durante la mañana siguiente a la administración del fármaco: sensación de cansancio, somnolencia, falta de concentración, deterioro de los procesos de consolidación de la memoria, etc. A más largo plazo, los agentes benzodiazepínicos pueden producir problemas de adicción, tolerancia, síntomas de abstinencia e, incluso, de insomnio de rebote.

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas sedantes/hipnóticas sobre el insomnio es la modulación alostérica positiva del complejo-receptor GABA<sub>A</sub>.

#### 4.3.5. Otros agentes

##### *Antidepresivos sedantes*

Los antidepresivos tricíclicos bloquean también los receptores H<sub>1</sub> de la histamina y M<sub>1</sub> de la acetilcolina, y provocan somnolencia.

La trazodona provocaría sus efectos sedantes bloqueando los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, pero también como antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina. Este agente puede inducir y restaurar el sueño de los estadios 3 y 4. Al igual que esta sustancia, la nefazodona y la mirtazapina también podrían inducir efectos sedantes al bloquear los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.

##### *Otras sustancias*

La utilización de agentes anticolinérgicos como la escopolamina o antihistamínicos como la difenhidramina, la doxilamina y la hidroxicina puede ser útil para la inducción del sueño, pero su uso acarrea múltiples efectos secundarios como confusión, problemas mnésicos, visión borrosa, sequedad de boca y constipación. Su ventaja es que no presentan los problemas de adicción y abstinencia mostrados por las benzodiazepinas.

Otros productos utilizados ampliamente han sido la melatonina (sobre todo para evitar la aparición de una desregulación de los ritmos circadianos por el fenómeno del *jet lag*) y la valeriana (*valeriana officinalis*).

En definitiva, distintos agentes pueden tener un perfil hipnótico y sedante dependiendo de sus efectos anticolinérgicos y antihistamínicos.

## Capítulo VI

# Fundamentos de endocrinología

*Ferran Balada Nicolau*

## 1. Introducción

El sistema endocrino, junto con el sistema nervioso, interviene en el control del organismo. El sistema endocrino está constituido por un conjunto de órganos denominados **glándulas endocrinas** que se encuentran presentes a lo largo de todo el organismo. Estas glándulas liberan mensajeros químicos que reciben el nombre de hormonas.

### ¿De qué humor estáis?

En la antigua Grecia se elaboró la teoría de los humores. De acuerdo con esta teoría, las diferencias en la personalidad y en el tipo de enfermedades que se sufrían eran consecuencia del equilibrio de fluidos o humores del organismo. De manera parecida a la teoría de los cuatro elementos básicos (aire, tierra, fuego y agua), también se describieron cuatro humores básicos: sangre, bilis amarilla, flema y bilis negra. Si estos humores estaban en equilibrio, la persona tenía buena salud. En función del predominio de un humor, tendremos unas características u otras. Así, las personas sanguíneas se caracterizarán por ser optimistas y buscar el placer y la pasión. Las personas con predominio de la bilis amarilla serán coléricas, mientras que las flemáticas serán racionales y pragmáticas y en las que predomine la bilis negra serán melancólicas o depresivas.

Aunque estas teorías humorales no se mantienen científicamente, en nuestro vocabulario han quedado expresiones y adjetivos que reflejan estas ideas.

El concepto de hormona fue introducido en la literatura por Ernest Starling en el año 1905 en el artículo "The Chemical Correlation of the Functions of the Body". En este artículo, Starling habla de la existencia de mensajeros químicos y utiliza el término de *hormona* a partir de la palabra griega *ορμων*, que significa 'yo excito o activo'. En esta primera utilización, Starling consideró que las hormonas debían ser transportadas desde un órgano, en el que son fabricadas, hasta otro órgano, en el que actuarán. Desde entonces, han sido muchas las definiciones que han intentado actualizar el concepto de hormona de acuerdo con los nuevos

conocimientos que se han alcanzado en este ámbito. Hay que tener presente que cuando Starling definió el concepto de hormona sólo se conocía la actividad endocrina de glándulas como la tiroides o las gónadas; por lo tanto, para Starling las hormonas sólo tenían una única fuente de secreción, eran transportadas a través de la sangre y actuaban sobre receptores lejanos. Actualmente, sabemos que una misma hormona puede ser sintetizada y liberada en diferentes partes de nuestro organismo, que las hormonas pueden ser transportadas por otros mecanismos, además de la sangre, y que pueden actuar localmente.

Una de las definiciones que se han realizado de acuerdo con los nuevos conocimientos es la ideada por Roger Guillemin, para quien una **hormona** es una sustancia liberada por una célula que actúa sobre otra célula, próxima o distante, independientemente de la singularidad o ubicuidad de su origen e independientemente de su medio de transporte, que puede ser la corriente sanguínea, el flujo axoplasmático o el espacio extracelular. De acuerdo con esta definición, el concepto de hormona incluiría cualquier sustancia que intervenga en la comunicación química, independientemente de que actúe en el sistema endocrino, nervioso o inmunitario.

En el capítulo de comunicación química hemos visto cómo todas las sustancias que intervienen como mensajeros químicos tienen unos mecanismos de acción similares, independientemente del tipo de sistema en el que actúen. Las interacciones entre los tres sistemas, y especialmente entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, son constantes. A menudo, el sistema endocrino y el sistema nervioso realizan una misma acción e incluso pueden utilizar las mismas sustancias químicas. En general, la acción del sistema nervioso será rápida y específica, mientras que la del sistema endocrino será más lenta y general. A pesar de estas coincidencias, en este capítulo trataremos sólo aquellas hormonas y glándulas que se han incluido de manera tradicional en el sistema endocrino. Las glándulas del sistema endocrino son estructuras que segregan sus productos habitualmente en la sangre. Difieren de las glándulas exocrinas en que no tienen conductos. En la siguiente tabla podemos ver algunas de las diferencias existentes entre lo que denominamos sistema nervioso y sistema endocrino.

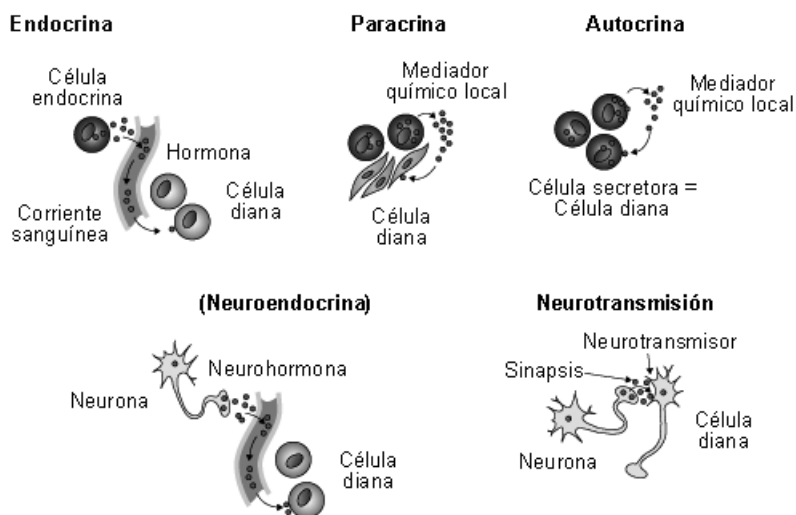
**Tabla I.** Diferencias entre el sistema nervioso y el sistema endocrino

	<b>Sistema nervioso</b>	<b>Sistema endocrino</b>
Liberación del mensajero	Espacio sináptico	Espacio sanguíneo
Tipo de células donde actúan	Células nerviosas, glandulares y musculares fundamentalmente	Cualquier tipo de tejido
Tipo de efectos	Localizados	Generalizados
Latencia de los efectos	Muy corta (milisegundos a minutos)	Larga (minutos a días)
Duración de los efectos	Muy corta (milisegundos a minutos)	Larga (minutos a días)
Recuperación	Inmediata	Lenta

Aunque en la tabla anterior hemos considerado que en el sistema endocrino se liberan las sustancias en el espacio sanguíneo, se han descrito otros mecanismos de liberación. Así, podemos destacar:

- **Secreción autocrina:** liberación de una hormona que actuaría sobre la misma célula que la ha liberado. Algunos autores también hablan de **secreción intracrina** cuando una sustancia sirve de comunicador químico en el interior de una célula.
- **Secreción paracrina:** liberación de una hormona que actuará sobre células próximas. Un subtipo de ésta sería la **secreción yuxtacrina**, que se da cuando una hormona actúa sobre la célula que se encuentra justo al lado de la que lo ha liberado.
- **Secreción endocrina:** liberación de una hormona en la sangre. En este grupo también podríamos incluir la **secreción neuroendocrina**, que se produce cuando una neurona libera en la sangre un producto hormonal.

Además, no todas las hormonas actúan en las células del organismo. Algunas hormonas son liberadas al exterior del organismo y sirven para la comunicación entre animales de una misma especie. Estas sustancias, denominadas **feromonas**, sirven para definir territorios, atraer parejas, avisar de la presencia de predadores, etc.



**Figura 1.** Tipos de comunicación química. Fuente: Vauquelin y Mentzer, 2007.

## 2. Características generales de las hormonas

En este apartado analizaremos brevemente aspectos que irán desde la síntesis hormonal hasta los mecanismos de acción celular de las hormonas. Para facilitar la comprensión, utilizaremos dos clasificaciones de las hormonas.

Las sustancias químicas que actúan como hormonas han sido clasificadas de acuerdo con su origen químico en tres grupos:

- a) **Hormonas derivadas de aminoácidos:** en este grupo incluiremos las hormonas derivadas del aminoácido tirosina (adrenalina y hormonas tiroideas) y del aminoácido triptófano (melatonina).
- b) **Hormonas peptídicas y proteicas:** corresponde al grupo más numeroso e incluye desde pequeñas moléculas formadas por unos pocos aminoácidos, como el TRH (*thyrotropin releasing hormone*), hasta largas cadenas, como la prolactina o la hormona del crecimiento.
- c) **Hormonas esteroideas:** son hormonas derivadas de los esteroides. Las principales hormonas de este grupo son las hormonas sexuales y las hormonas de la corteza adrenal.

Además de esta clasificación de acuerdo con las características químicas de las hormonas, también podemos clasificar las hormonas según su **solubilidad**. En este caso, hablaremos de la existencia de un continuo, donde en un extremo se encontrarían las sustancias **hidrosolubles**, mientras que en el otro extremo se localizarían las sustancias hidrofóbicas o **liposolubles**.

Entre las sustancias hidrosolubles, encontraremos las hormonas peptídicas y proteicas, mientras que en el otro extremo, el de las hormonas liposolubles, estarán las hormonas esteroideas.

Con respecto a las hormonas derivadas de los aminoácidos, las catecolaminas serán solubles en agua, mientras que las hormonas tiroideas serán liposolubles. Es importante remarcar que la solubilidad de las hormonas no es una característica dicotómica, sino que se trata de un continuo.

La solubilidad de las hormonas nos dará la clave de muchas de las características funcionales de estas sustancias.



**Tabla II.** Hormonas producidas por las principales glándulas endocrinas

<b>Glándula endocrina</b>	<b>Hormona</b>	<b>Estructura química</b>	<b>Función principal</b>
Pineal	Melatonina	Deriv. aminoácido	Ritmicidad biológica
Hipotálamo	TRH ( <i>thyrotropin-releasing hormone</i> )	Péptido	Estimula la hormona tirotrópica (thyroid stimulating hormone; TSH)
	CRH ( <i>corticotropin-releasing hormone</i> )	Péptido	Estimula la hormona adrenocorticotropa (adrenocorticotropic hormone; ACTH)
	GnRH ( <i>gonadotropin releasing hormone</i> )	Péptido	Estimula la liberación de las gonadotropinas (FSH y LH)
	GH-RH ( <i>growth hormone releasing hormone</i> )	Péptido	Estimula la liberación de la hormona del crecimiento
	Somatostatina	Péptido	Inhibe la liberación de la hormona del crecimiento
Neurohipófisis	Oxitocina	Péptido	Actúa estimulando las contracciones uterinas y en el amamantamiento
	Hormona antidiurética o vasopresina	Péptido	Actúa regulando la pérdida de agua por la orina
Adenohipófisis	TSH	Péptido	Estimula la liberación de las hormonas de la tiroides
	ACTH	Péptido	Estimula la liberación de las hormonas de la corteza suprarrenal
	FSH	Péptido	Estimula la maduración de los folículos en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres
	LH	Péptido	Estimula el cuerpo lúteo en las mujeres y la secreción de testosterona en los hombres
	GH	Péptido	Estimula el crecimiento y la liberación de la somatomedina por el hígado
	Prolactina	Péptido	Interviene en el proceso de amamantamiento

Glándula endocrina	Hormona	Estructura química	Función principal
Tiroides	Hormonas tiroideas	Deriv. aminoacídico	Regula el metabolismo
	Calcitonina	Péptido	Regula el calcio
Paratiroides	Parathormona	Péptido	Regula el calcio
Corteza suprarrenal	Glucocorticoides	Esteroides	Acciones metabólicas y respuesta al estrés
	Mineralocorticoides	Esteroides	Regula la excreción urinaria de Na <sup>+</sup>
	Andrógenos	Esteroides	Interviene en las características sexuales secundarias
Médula suprarrenal	Adrenalina y noradrenalina	Deriv. aminoácido	Produce efectos similares a los del sistema nervioso simpático
Gónadas (testículos en el hombre y ovarios en la mujer)	Testosterona	Esteroides	Interviene en la diferenciación sexual
	Estrógenos	Esteroides	Interviene en la diferenciación sexual
	Progestágenos	Esteroides	Importante para la gestación y en la fase lútea
Páncreas	Insulina	Péptido	Interviene en la regulación de la glucemia
	Glucagón	Péptido	Interviene en la regulación de la glucemia

## 2.1. Secreción hormonal

La secreción de todas las hormonas presenta en común que no se produce de manera constante. Normalmente, existe la llamada **secreción basal**. En función de las necesidades del organismo, esta secreción basal se puede incrementar o disminuir. Estas variaciones pueden ser:

- a) **Episódicas**, como es el caso de la prolactina durante la lactancia.
- b) Con **ritmicidad**:
  - **ultradiania**, como en el caso de las gonadotrofinas, con picos cada 90 minutos;
  - **circadiana**, como los corticoides, que son producidos de acuerdo con un ciclo de 24 horas;
  - **infradiana**, como los esteroides sexuales en la mujer, que siguen complicados ciclos de secreción menstruales.
- c) Finalmente, en otros casos, los cambios en la liberación dependen de **factores ambientales y/o de la ingesta**; es el caso de la insulina, cuya producción varía con

la ingesta de carbohidratos, mientras que en el caso de la aldosterona depende del sodio de la alimentación.

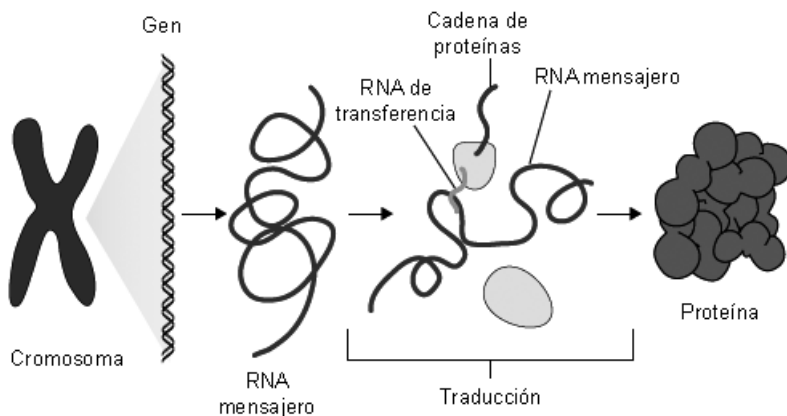
Así pues, la secreción de una hormona estará determinada por diferentes factores. En primer lugar, se deberá sintetizar la hormona. En segundo lugar, esta hormona sintetizada tendrá que salir de la célula. Finalmente, existirán los mecanismos de control de esta síntesis y liberación hormonal.

### **2.1.1. Síntesis de hormonas**

Los mecanismos implicados en la síntesis de las hormonas varían en función de su naturaleza química. Así, podemos establecer tres grandes grupos:

- 1) **Hormonas polipeptídicas.** Las hormonas de tipo polipeptídico son sintetizadas por células que presentan un gran contenido en retículo endoplasmático rugoso. Inicialmente, las hormonas polipeptídicas están codificadas en forma de genes. Estos genes serán reconocidos por unas enzimas que son las ARN polimerasas. Esta enzima transcribirá el gen en forma de ARN heteronuclear (ARNhn) que madurará y dará lugar al ARN mensajero (ARNm), que saldrá del núcleo al citoplasma, donde el ARNm específico se unirá a un ribosoma libre, y esta unión determinará el comienzo de la traducción a partir del cordón inicial formado por adenina-uracilo-guanina (AUG).

La secuencia aminoacídica inicial (péptido señal) de la proteína que se está sintetizando se une a una ribonucleoproteína citosólica, denominada partícula de reconocimiento de la señal (SRP), que se une a una proteína de la membrana del retículo endoplasmático. La proteína, conforme se va sintetizando, pasa a la luz del retículo endoplasmático. Una vez se ha sintetizado toda la proteína, recibe el nombre de preprohormona. La preprohormona presenta una vida media muy corta, ya que rápidamente se separa el péptido señalizador mediante la acción de una enzima del tipo de la tripsina que se encuentra presente en el retículo endoplasmático. Una vez separado el péptido señalizador, la molécula resultante se llamará prohormona, dado que normalmente todavía quedan fragmentos de la cadena polipeptídica que se deberán eliminar o modificar. Después de la síntesis, la hormona pasa desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi mediante transporte vesicular. En el aparato de Golgi, la hormona será glicosilada, se producirá su maduración y quedará almacenada en vesículas hasta su secreción.

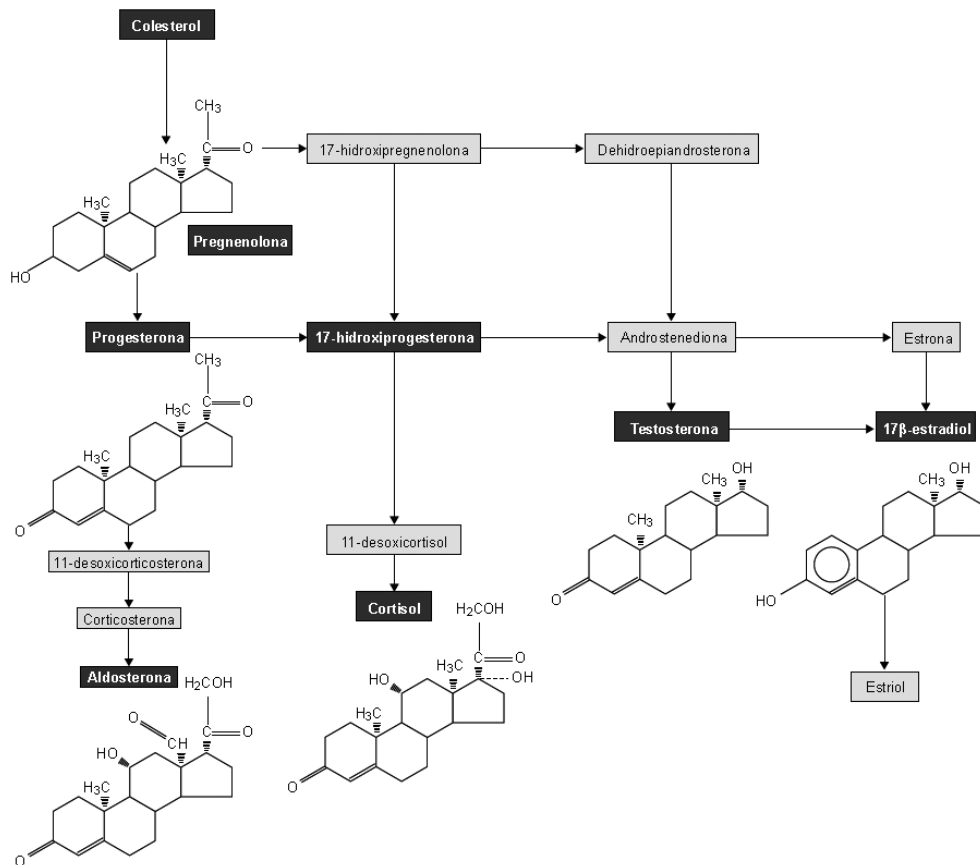


**Figura 2.** Síntesis de proteínas. Fuente: Hodge, 2010.

- 2) **Hormonas esteroides.** Las hormonas de origen esteroideo derivan o bien de un precursor común, el colesterol, que procede del plasma, o bien de biosíntesis intracelular. El **colesterol**, a través de pasos sucesivos en el citoplasma, el retículo endoplasmático liso y las mitocondrias, se va modificando, mediante hidroxilaciones, pérdidas de cadenas laterales y aromatización. A diferencia de las otras hormonas, los esteroides no son almacenados en grandes cantidades, por lo que su secreción se encuentra íntimamente ligada a la síntesis, que a su vez depende de la existencia de enzimas capaces de regular la velocidad de la síntesis.
- 3) **Derivados de aminoácidos.** Las hormonas que derivan de aminas forman dos grandes familias: las **catecolaminas** y las **hormonas tiroideas**.

Las catecolaminas son sintetizadas en células que presentan similares características a las que sintetizan las hormonas polipeptídicas. A pesar de ello, su síntesis difiere notablemente. Estas hormonas, en general, se sintetizan a partir del aminoácido **tirosina** mediante una serie de pasos enzimáticos en el citoplasma celular. Una vez finalizada la síntesis, quedan almacenadas en gránulos de manera similar a lo que sucede con las hormonas peptídicas.

Las hormonas tiroideas, como se verá posteriormente, son sintetizadas en los llamados folículos tiroideos. Estos folículos están formados por una capa externa de células que rodean y limitan una sustancia coloide. Las células principales de los folículos tiroideos sintetizan una proteína, la tiroglobulina, que contiene los derivados de la tirosina. La tiroglobulina es liberada en la sustancia coloide, lugar donde se unirán a átomos de yodo para formar las hormonas tiroideas. Éstas, debido a su estructura liposoluble, no serán almacenadas en grandes cantidades y, por lo tanto, su secreción estará relacionada con la síntesis de manera análoga a lo que sucede con las hormonas de tipo esteroideas.



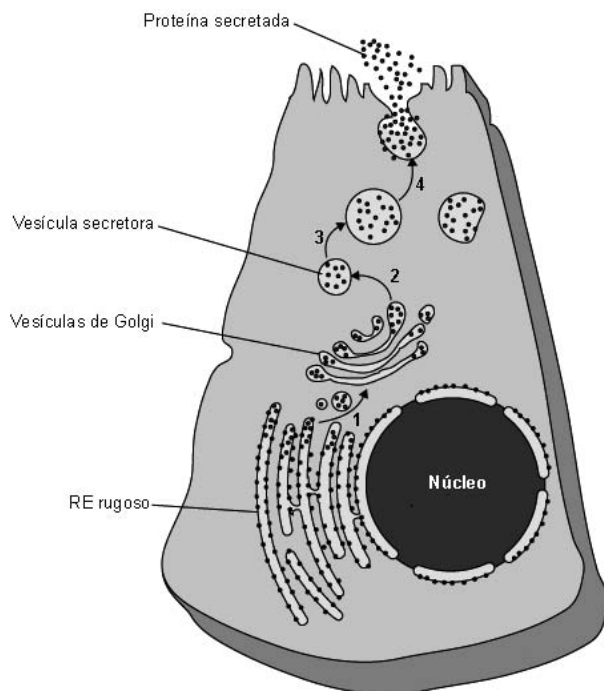
**Figura 3.** Síntesis de las hormonas esteroideas. Fuente: Schapira y Byrne, 2007.

### 2.1.2. Mecanismos de liberación

Las hormonas hidrosolubles, polipeptídicas y catecolaminas, después de su síntesis, quedan almacenadas en gránulos presentes en el citoplasma.

El proceso mediante el cual estos gránulos liberan su contenido hormonal se denomina **exocitosis**. En función del tipo celular, la exocitosis se puede producir a lo largo de toda la membrana celular o en zonas especializadas de ésta. Los fenómenos intracelulares implicados en este proceso de exocitosis parece ser que están desencadenados por cambios en la concentración citosólica de iones  $\text{Ca}^{++}$ . Así, el incremento en la concentración de este ión intervendría en los procesos de fusión entre las membranas celular y de la vesícula, y en la liberación del contenido de la vesícula. También parece ser que el  $\text{Ca}^{++}$  sería necesario en la aproximación de las vesículas a la membrana celular. Además de este mecanis-

mo de liberación, también se pueden liberar hormonas a partir de vesículas del retículo endoplasmático, sin pasar por el aparato de Golgi, o ser liberadas en el interior celular y, posteriormente, difundirse a través de la membrana.



**Figura 4.** Proceso de exocitosis. Las proteínas sintetizadas son transportadas (1) al aparato de Golgi, donde serán modificadas y concentradas en las vesículas de secreción inmaduras (2). Estas vesículas se fusionan (3) y se liberan por exocitosis (4). Fuente: Lodish, 2003.

Las membranas de las vesículas, una vez liberado su contenido, son recuperadas por la célula mediante un mecanismo de **endocitosis**. Estas membranas pueden ser degradadas o ser recicladas para la formación de nuevas vesículas. Tanto en un caso como en el otro, mediante la endocitosis se evita el crecimiento excesivo de las células como consecuencia de la fusión de gran cantidad de vesículas con la membrana celular. Todo este mecanismo de movimiento de vesículas, fusión de membranas, liberación del contenido vesicular y recaudación de las membranas vesiculares es análogo al que se produce en las células nerviosas en la transmisión sináptica.

En el caso de las hormonas esteroideas, al tratarse de sustancias liposolubles, su liberación se produce mediante un proceso de difusión a favor de un gradiente de concentración.

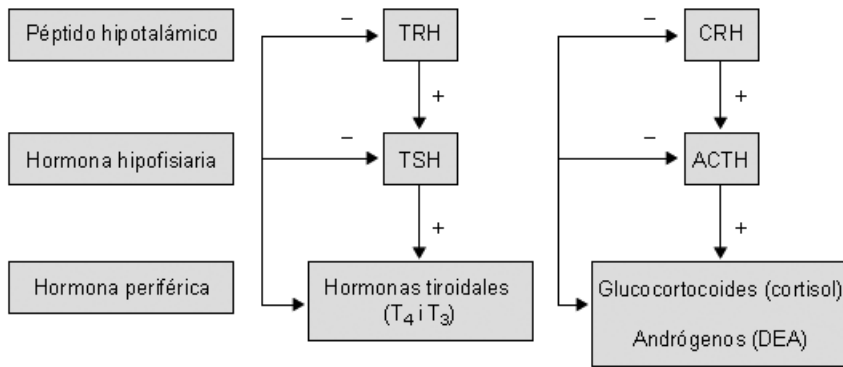
### 2.1.3. Regulación de la secreción hormonal

Con respecto a la secreción de las hormonas, ésta se encuentra regulada mediante varios procesos que aseguran un elevado nivel de control:

- Control endocrino.
- Control nervioso.
- Control metabólico.
- Control cronotrópico.

Los mecanismos más comunes en el control de la secreción hormonal son los **mecanismos de retroacción**, o *feed-back*, que son mecanismos mediante los cuales la variable controlada influye sobre su propio control. Esta retroacción puede ser positiva o negativa, según estimule o inhiba la liberación. La retroacción más frecuente es la negativa. La retroacción positiva es menos frecuente y se caracteriza por la estimulación de una mayor liberación de hormona estimulada por la misma hormona. Como se puede comprender, este hecho debe presentar un punto final para evitar la caída en un círculo cerrado. Así, por ejemplo, la oxitocina se libera gracias al estímulo provocado por las contracciones uterinas durante el parto, esta hormona provoca un aumento de las contracciones uterinas. Este círculo se detiene en el momento en el que es expulsado el feto. Finalmente, la retroacción puede ser doble, es decir, positiva y negativa en función de otros parámetros fisiológicos. En este caso, se encuentra la retroacción de los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisario. El estradiol normalmente presenta una retroacción negativa sobre este eje, pero durante el período periovulatorio esta hormona estimula la actividad de este eje por medio de una retroacción positiva. En general, la retroacción puede ser sencilla o corta si implica la existencia de una hormona y otra sustancia, hormonal o no. A veces, esta retroacción es más compleja e implica la existencia de más de dos variables, como es el caso de los sistemas hipotálamo-hipófiso-periféricos. En los casos en los que implican más de dos variables, podemos hablar de diferentes mecanismos.

- a) En serie:** se trata de un sistema jerárquico. En este tipo de regulación, una hormona actuará sobre una determinada glándula que liberará otra hormona que a su vez liberará una tercera hormona que inhibirá la liberación de las dos anteriores. Un ejemplo característico de este tipo de regulación sería el eje tiroideo o el eje adrenal. En el caso concreto del eje tiroideo, la glándula tiroidea libera las hormonas tiroideas al ser estimulada por la tirotropina o TSH (*thyroid stimulating hormone*). Por su parte, la liberación de la tirotropina depende de los niveles de hormonas tiroideas y del péptido hipotalámico TRH (*thyrotropin releasing hormone*). Las hormonas tiroideas ejercerán su retroacción negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo, mientras que la TSH estimulará la glándula tiroidea e inhibirá la liberación de TRH por parte del hipotálamo.



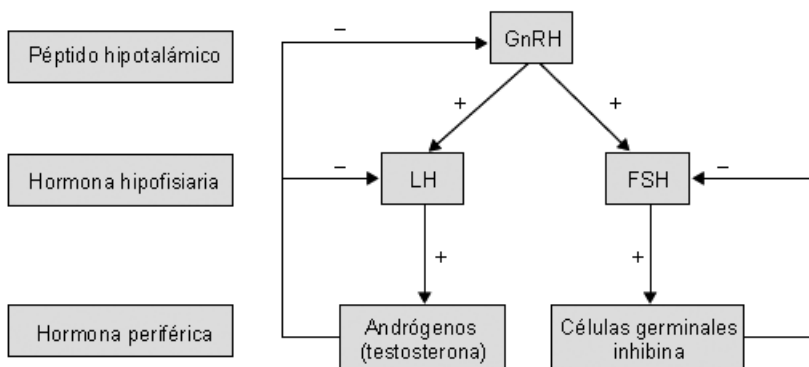
**Figura 5.** Ejemplo de regulación en serie. Los péptidos hipotalámicos estimulan la liberación de hormonas hipofisarias y éstas la de hormonas periféricas.

b) **En paralelo:** una variable está controlada por más de una hormona.



**Figura 6.** Ejemplos de regulación en paralelo. La GH está regulada por GH-RH y por somatostatina.

c) **Con ramificaciones:** un sistema actúa sobre dos o más hormonas.



**Figura 7.** Ejemplo de regulación con ramificaciones. Esquema simplificado de la regulación del eje gonadal masculino.



También existe un **control nervioso**, de manera que en respuesta a estímulos externos y/o propios del organismo, se puede incrementar o disminuir la producción y liberación de hormonas. De hecho, los diferentes neurotransmisores ejercen un importante control sobre la liberación hormonal.

El **control metabólico** consiste en el mecanismo por medio del cual diferentes iones o metabolitos regulan la secreción de las hormonas. Un ejemplo de este control lo encontramos en el papel de la glucemia sobre la liberación de la insulina o el del  $\text{Ca}^{++}$  en la regulación de la parathormona y de la calcitonina.

Otro de los aspectos que influyen en la secreción hormonal es el **control cronotrópico** motivado por la existencia de diferentes ritmos biológicos. Entendemos como ritmo biológico la recurrencia de cualquier fenómeno dentro de un sistema biológico a intervalos más o menos regulares. Los ritmos biológicos presentan diferentes características, entre las que debemos destacar que tienen un carácter hereditario y que suelen estar sincronizados por diferentes factores externos. Los principales ritmos biológicos descritos son los de frecuencia media:

- **Ritmo circadiano:** se trata del ritmo biológico más conocido. Presenta una ritmicidad aproximada a las 24 horas. Normalmente, oscilan entre las 20 y las 28 horas.
- **Ritmo ultradiano:** se denomina así a aquel ritmo con una periodicidad superior a los 30 minutos, pero habitualmente inferior a las 6 horas.
- **Ritmo infradiano:** corresponde a los que presentan una periodicidad superior a las 28 horas pero inferior a los 6 días.

Además de éstos, podemos destacar los ritmos biológicos de frecuencia baja, que presentan períodos de 6 días a varios años (circalunar, estacionales, circanual), y los de frecuencia alta, que presentan ritmos de 0,5 milisegundos hasta 30 minutos (respiración, ritmo cardíaco, actividad neuronal).

Todos estos factores que intervienen en la secreción de las hormonas sugieren que la obtención de una única muestra de sangre puede inducir a errores. Es frecuente en los casos de sospecha de patologías endocrinas analizar períodos largos, por ejemplo la orina de 24 horas, para determinar si hay un exceso de cortisol o realizar pruebas dinámicas para evaluar los cambios de una determinada hormona en respuesta a su estimulación o inhibición.

## 2.2. Transporte hormonal

Una vez la hormona ha sido liberada a la sangre, puede circular a través de ella libremente o unida a proteínas transportadoras específicas. En líneas generales, las hormonas hidrosolubles, peptídicas y catecolaminas circulan libremente, mientras que las hormonas liposolubles, esteroideas y tiroideas circulan unidas a proteínas globulares específi-

cas, las cuales son sintetizadas en el hígado. Estas **proteínas transportadoras** cumplen una doble función: por una parte, permiten la solubilización en el plasma de sustancias lipoides y, por otra parte, permiten la creación de una reserva circulante inactiva de las hormonas correspondientes. Estas hormonas unidas a proteínas no son biológicamente activas, pero tampoco pueden ser metabolizadas. Las proteínas de transporte pueden ser de dos tipos:

- a) **Inespecíficas**, como la albúmina y la prealbúmina, que se une a ligandos pequeños y actúan como transportadores generales.
- b) **Específicas**, que presentan lugares de unión de elevada especificidad. Entre estas proteínas podemos destacar la TBG (*thyroid binding globulin*), SHBG (*sex hormone binding globulin*) y la CBG (*cortisol binding globulin*).

Sólo las moléculas de hormona libre pueden difundir fuera de los capilares y unirse a los receptores presentes en las células. Por lo tanto, cambios en la concentración de proteínas en la sangre pueden afectar a la concentración de hormonas unidas a proteínas. Este hecho puede ser muy relevante en patologías como la insuficiencia hepática o el síndrome nefrótico, pero también en situaciones como el embarazo. Debemos tener presente que las analíticas en estos pacientes pueden dar niveles totales de hormonas en sangre que pueden parecer patológicos sin serlo, o al revés: mostrar resultados aparentemente normales y presentar unos valores de hormona libre anómalos.

### **2.3. Acción celular, degradación y excreción hormonal y transformación periférica**

Una vez las hormonas llegan a su célula diana, podrán ejercer sus efectos mediante la unión con los receptores específicos. Las hormonas hidrosolubles, dado que no pueden atravesar la membrana celular por su alto contenido en lípidos, se deberán unir a receptores de membrana y activar los mecanismos de **transducción de señales** comentados con anterioridad. Con respecto a las hormonas liposolubles, éstas tienen la capacidad de atravesar la membrana lipídica de las células y unirse directamente a receptores localizados en el interior celular, citoplasma y/o núcleo. No obstante, estas hormonas liposolubles también pueden unirse a receptores de membrana específicos para ellas.

La acción de las hormonas en una célula determinada dependerá de la cantidad de receptores ocupados, que a su vez depende de la concentración de hormona libre en el espacio extracelular. La concentración de hormona libre estará afectada fundamentalmente por factores como:

- El ritmo de secreción hormonal.
- La unión a proteínas de transporte.
- El ritmo de eliminación de las hormonas.

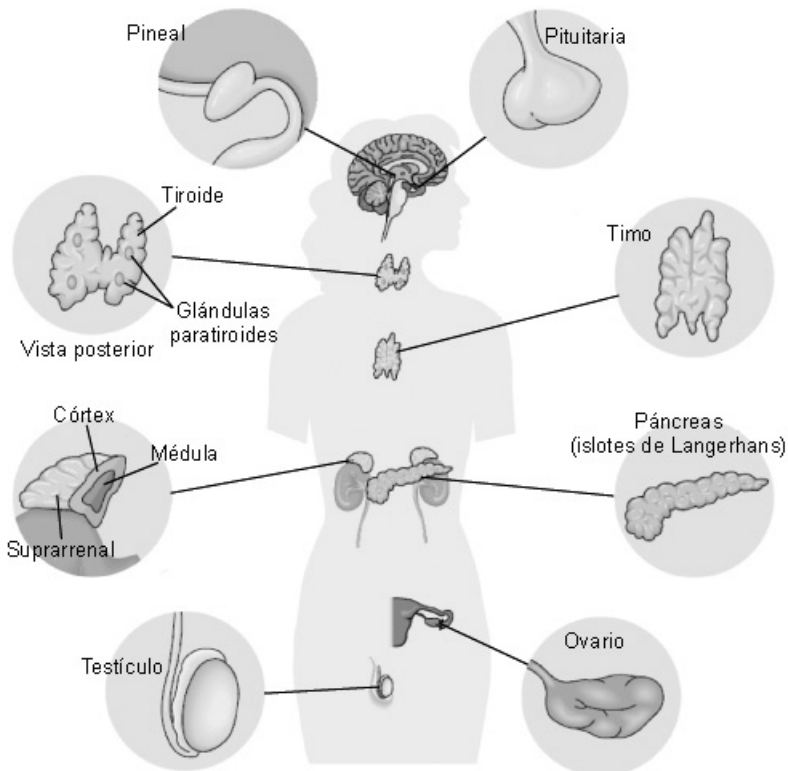
Para conocer el ritmo de eliminación de una hormona, utilizamos el concepto de vida media, es decir, el tiempo que tarda en reducir a la mitad su concentración plasmática. Las hormonas son eliminadas del plasma mediante su metabolismo o unión a los tejidos, o por su excreción ya sea renal o hepática. Los esteroides habitualmente se degradan por medio de una serie de reacciones de reducción y conversión hacia metabolitos solubles en agua que serán excretados por el hígado o riñón. Las hormonas peptídicas habitualmente son degradadas por peptidasas. Las catecolaminas se transforman en metabolitos inactivos mediante la desaminación o la metilación o son recaudadas por las neuronas u otros tejidos. Las catecolaminas y sus metabolitos son eliminados por los riñones. Las hormonas que se unen a proteínas transportadoras suelen ser eliminadas más lentamente que las hidrosolubles.

Uno de los aspectos más destacables de la acción hormonal es su capacidad de actuar en muy bajas concentraciones. Habitualmente, las hormonas están presentes en concentraciones que oscilan entre los microgramos ( $10^{-6}$  gr) y los picogramos ( $10^{-12}$  gr). Existen varios mecanismos que nos pueden ayudar a comprender los importantes efectos hormonales, a pesar de estas bajas concentraciones:

- Las hormonas actúan habitualmente sobre receptores de elevada afinidad, variando la concentración de receptores de un tejido al otro.
- En muchas ocasiones, las hormonas se liberan en zonas de circulación restringida (por ejemplo, hormonas hipotalámicas, acción medular de las hormonas adrenocorticales, etc.), presentando en estas zonas concentraciones superiores a las plasmáticas.
- Liberación en zonas adyacentes a su acción (por ejemplo, testosterona y su acción sobre la espermatogénesis).
- En general, las hormonas son sintetizadas en las glándulas en su forma activa. No obstante, determinadas hormonas requieren ser transformadas para alcanzar una actividad biológica máxima. Es el caso de la tiroxina ( $T_4$ ), que se transforma en triiodotironina ( $T_3$ ); de la testosterona, que se transforma en  $5\text{-}\alpha$ .dihidrotestosterona; del angiotensinógeno, que se transforma en angiotensina, y de la formación del  $1,25$ -dihidrocoleciferol.

### 3. Glándulas del sistema endocrino

En este apartado comentaremos las características de las principales glándulas del sistema endocrino, así como las principales alteraciones funcionales de estas glándulas. No pretendemos realizar un estudio detallado de la fisiología y la patología endocrina, sino que pretendemos ofrecer una visión general de estos temas haciendo incidencia en algunos de los aspectos que relacionan el sistema endocrino con la conducta, normal y anómala.



**Figura 8.** Principales glándulas endocrinas. Fuente: Rizzo, 2009.

En apartados anteriores ya hemos mencionado que actualmente se reconoce que casi todo el organismo presenta actividad endocrina. No obstante, nos centraremos en las llamadas glándulas endocrinas tradicionales, ya que se trata de dar una visión general del sistema endocrino y no una visión especializada.

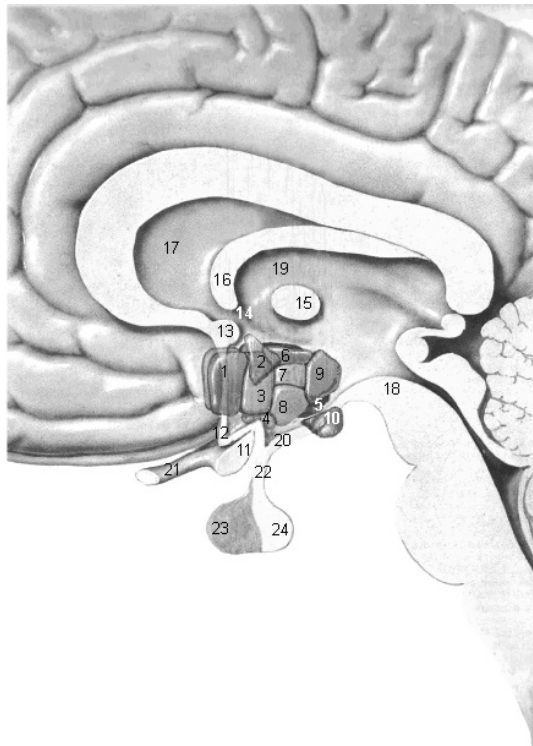
### 3.1. Hipotálamo

El **hipotálamo** es una estructura nerviosa localizada en la base del cerebro que interviene en la regulación de funciones básicas del organismo, el mantenimiento de la homeostasis, así como en comportamientos básicos para la supervivencia del individuo y de la especie (alimentación, comportamiento sexual, etc.). Tiene un papel esencial en la integración del sistema nervioso y el sistema endocrino. Esta estructura recibe información nerviosa de todo el organismo y activa respuestas adecuadas del sistema endocrino.

Esta estructura está situada ventral al tálamo (de aquí proviene su nombre), posterior al **quiasma óptico** y anterior a los **tubérculos mamilares**. Se trata de una estructura que recibe gran cantidad de información por medio de sinapsis nerviosas, pero también a través de la sangre recibe información endocrina.

Se han descrito tres zonas en el hipotálamo con diferentes características. Nosotros destacaremos los datos más relevantes para el estudio del sistema endocrino:

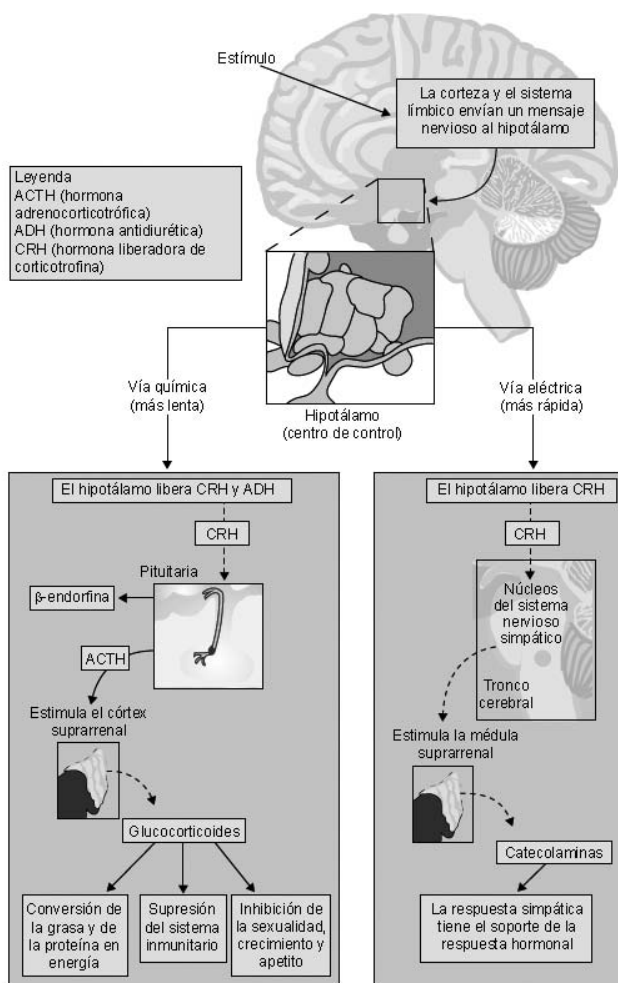
- 1) **Zona lateral:** caracterizada por agrupaciones de células, está atravesada por el haz prosencefálico medial. No se han descrito núcleos concretos. Esta zona está relacionada fundamentalmente con el sistema límbico. También está implicada en la regulación de la alimentación.
- 2) **Zona medial:** se caracteriza por presentar gran cantidad de núcleos. Está subdividida en tres regiones, de delante hacia atrás:
  - a) **Región quiasmática:**
    - **Núcleo supraóptico:** se sintetizan las hormonas neurohipofisarias vasopresina y oxitocina.
    - **Núcleo paraventricular:** presenta dos zonas con dos tipos celulares; las **magnocelulares**, que sintetizarán a la vasopresina y la oxitocina; las **parvocelulares**, que sintetizarán a la TRH (*thyrotropin releasing hormone*), CRH (*corticotropin releasing hormone*) y VIP (*vasoactive intestinal peptide*). Las células parvocelulares también segregan vasopresina, pero en este caso se coexpresa con CRH e interviene en la regulación del eje adrenal.
    - **Núcleo supraquiasmático:** directamente relacionado con la ritmicidad circadiana y la regulación de la glándula pineal.
  - b) **Región tuberal:**
    - **Núcleo arqueado:** sintetizará a la GH-RH (*growth hormone-releasing hormone*), somatostatina, GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) y la dopamina, que intervendrá en la regulación de la prolactina hipofisaria. Este núcleo también interviene de manera muy relevante en la regulación de la alimentación, en la que intervendrán gran cantidad de péptidos como el neuropéptido Y, MSH, etc.
    - **Núcleo ventromedial:** también sintetizará los péptidos relacionados con la regulación de la hormona del crecimiento, el GH-RH y la somatostatina.
  - c) **Región mamilar.**
- 3) **Zona periventricular:** es una zona delgada que se sitúa a ambos lados del tercer ventrículo. En esta zona, podemos destacar el núcleo periventricular, que, desde un punto de vista endocrino, fundamentalmente sintetizará somatostatina.



**Figura 9.** Esquema de los principales núcleos del hipotálamo. 1) núcleo preóptico; 2) núcleo paraventricular; 3) área hipotalámica anterior; 4) núcleo supraóptico; 5) área hipotalámica lateral; 6) área hipotalámica dorsal; 7) núcleo dorsomedial; 8) núcleo ventromedial; 9) área hipotalámica posterior; 10) cuerpo mamilario; 11) quiasma óptico; 12) lámina terminal; 13) comisura blanca anterior; 14) surco hipotalámico; 15) comisura gris intertalámica; 16) fórnix o trigono; 17) *septum pellucidum*; 18) fundición y región interpedunculares; 19) tálamo; 20) *tuber cinereum*; 21) nervio óptico; 22) infundíbulo; 23) lóbulo anterior de la hipófisis; 24) lóbulo posterior de la hipófisis.  
Fuente: Netter, 1994.

Como podemos ver, el hipotálamo es una estructura nerviosa que produce y libera gran cantidad de sustancias hormonales. Por este motivo, se considera que es una glándula neuroendocrina. Uno de los aspectos más relevantes del hipotálamo es el importante papel en la regulación del sistema endocrino. Esta regulación se puede realizar de manera directa, como en el caso de las relaciones con la hipófisis. Así, el hipotálamo sintetiza las hormonas que se liberarán en la neurohipófisis, pero también sintetiza y libera sustancias que intervendrán en la regulación de la liberación de las hormonas adenohipofisarias y de los ejes que dependerán de ellas. También el hipotálamo puede intervenir en la regulación de la liberación hormonal por medio del sistema nervioso simpático.

Un ejemplo concreto de esta doble regulación del sistema endocrino por parte del hipotálamo lo tenemos en la respuesta endocrina al estrés. Cuando el organismo detecta una situación de estrés, se produce la activación del hipotálamo, que estimulará el sistema nervioso simpático y éste hará que la médula de la glándula suprarrenal libere adrenalina. La adrenalina será una hormona que pondrá el organismo en situación de alerta. Además de esta acción rápida de estimular la liberación hormonal de la glándula adrenal por medio de la acción nerviosa, también se producirá la liberación del péptido CRH, que servirá para que la adenohipófisis libere la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). El ACTH actuará en este caso sobre la corteza de la glándula adrenal activando la liberación de unas hormonas denominadas glucocorticoides, que serán las encargadas de continuar y complementar la actuación de la adrenalina.



**Figura 10.** Esquema de la respuesta hormonal al estrés. Fuente: Wisneski y Anderson, 2010.

### Respuesta al estrés

Ante una situación estresante, los organismos responden utilizando mecanismos para adaptarse a la situación. Los principales mecanismos incluyen la activación neuroendocrina y la del sistema nervioso autónomo. En las dos respuestas, el hipotálamo es un elemento central.

La respuesta aguda al estrés (lucha o huida) implica en primer lugar la activación del sistema nervioso simpático y de la médula suprarrenal que liberará adrenalina y noradrenalina. Como consecuencia de esta liberación, el organismo se situará en alerta y preparado para actuar (aumento del bombeo cardíaco, aumento de la tensión arterial, dilatación pupilar, aumento de la respiración, movilización de glucosa, etc.). Además de esta respuesta, se activa la liberación de CRH y vasopresina en el hipotálamo. Estas sustancias estimularán la formación de un péptido denominado POMC. Este péptido dará lugar a opiáceos endógenos (efecto analgésico ante posibles lesiones) y ACTH. Esta última sustancia producirá un incremento en los niveles de glucocorticoides (cortisol) en minutos y alcanzará su máximo en 30 minutos aproximadamente. La activación de los glucocorticoides permite movilizar los depósitos energéticos de nuestro organismo y, junto con las monoaminas, incrementa la activación cortical y actúa sobre los mecanismos de memoria.

Entre las diferentes conexiones que establece el hipotálamo, desde un punto de vista endocrino, tendrá una gran importancia la conexión con la hipófisis. Entre estas dos estructuras estará el tracto supraóptico-hipofisario, que va desde los núcleos supraóptico y paraventricular hasta la neurohipófisis y el tracto tuberoinfundibular, que irá desde diferentes núcleos, como el arqueado, hasta el infundíbulo. Este último tracto no llegará hasta la adenohipófisis, sino que liberará las hormonas en el llamado sistema porta. El sistema porta es un sistema vascular especializado formado por las arterias hipofisarias. En el sistema porta, podemos distinguir dos plexos, el plexo primario o superior, situado en el infundíbulo, y el plexo secundario o inferior, situado en la adenohipófisis. Los péptidos hipotalámicos serán liberados en el nivel del plexo primario y a través del sistema porta viajarán hasta la adenohipófisis, donde realizarán su función.

### 3.2. Hipófisis

La **glándula pituitaria o hipófisis** está considerada la glándula madre o rectora, ya que controla la secreción de diferentes glándulas endocrinas. Dado que la secreción de las hormonas hipofisarias está controlada por los péptidos hipotalámicos, se habla de la existencia de un eje funcional hipotálamo-hipofisario. La hipófisis está situada por detrás del quiasma óptico y contenida dentro de la silla turca del esfenoides. Está conectada con la base del encéfalo mediante el tallo hipofisario y presenta una forma ovalada.

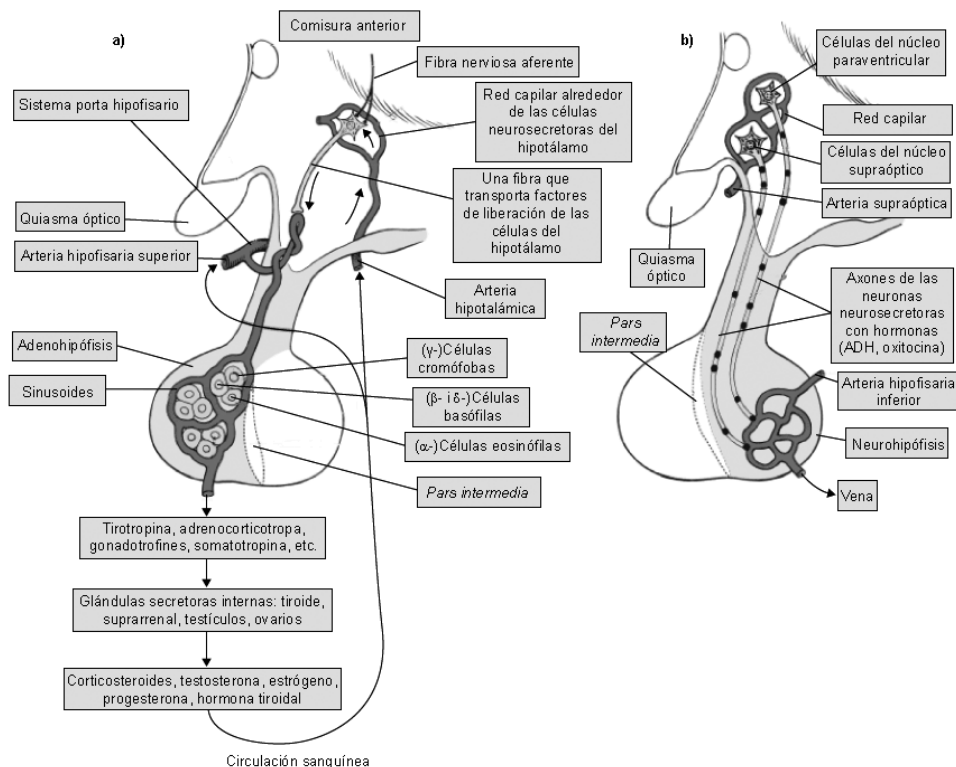
Desde un punto de vista funcional y embrionario, podemos distinguir dos zonas en la hipófisis:



- a) **Lóbulo anterior o adenohipófisis:** proviene del estomodeo, invaginación del ectodermo que dará lugar a la cavidad bucal, que formará la llamada **bolsa de Rathke**.
- b) **Lóbulo posterior o neurohipófisis:** tiene un origen diencefálico, es decir, nervioso. Está unida al diencefalo por el infundíbulo.

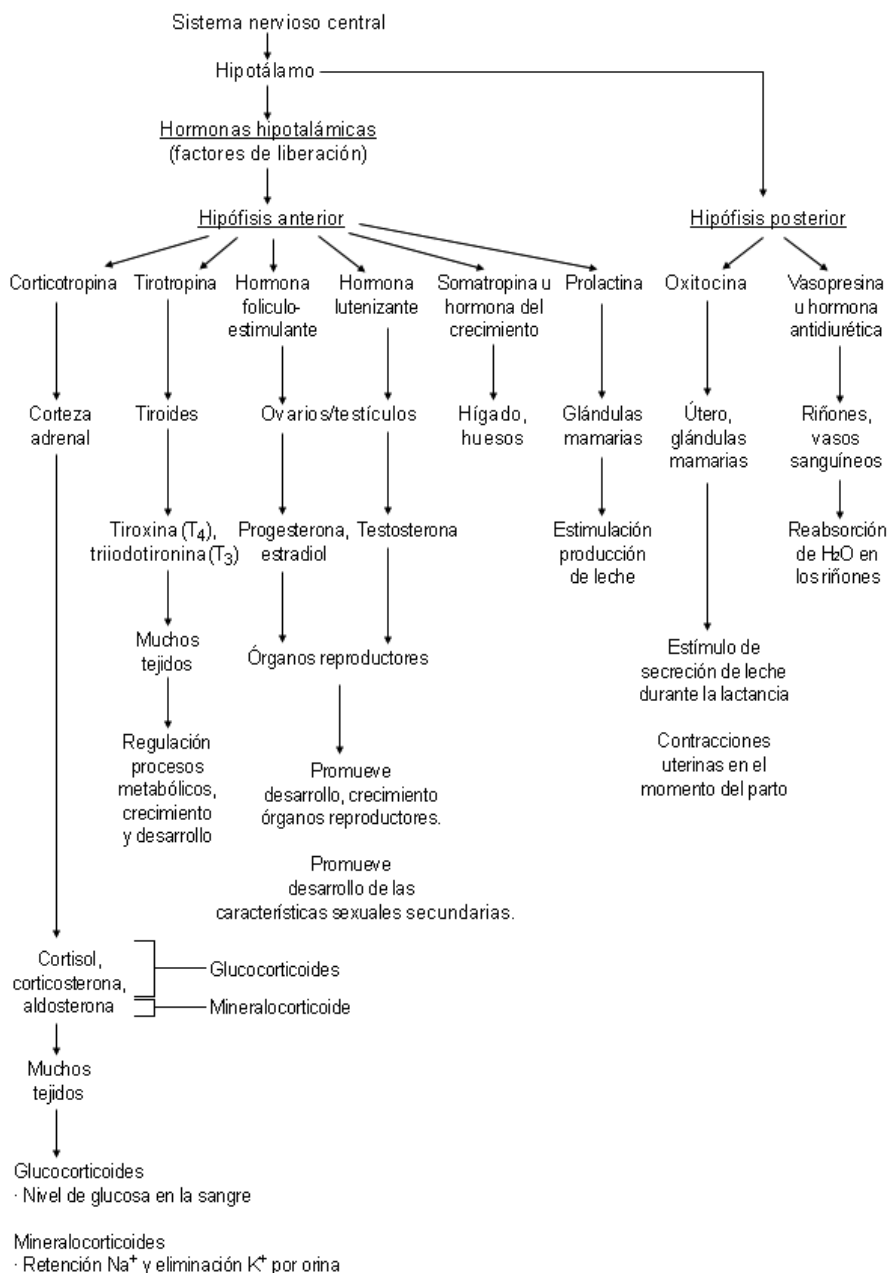
Estas dos partes de la hipófisis presentan dos modos diferentes de relacionarse con el hipotálamo:

- **Conexión hipotálamo-adenohipófisis:** en este tipo de conexión, en general tendremos que las neuronas hipotalámicas sintetizan péptidos estimuladores, también en algún caso sustancias inhibitoras, que mediante transporte axoplasmático llegarán hasta la eminencia media, donde se liberarán. Estas sustancias penetrarán en el sistema porta y mediante transporte sanguíneo llegarán hasta las células adenohipofisarias modulando la liberación de las hormonas adenohipofisarias.
- **Conexión hipotálamo-neurohipófisis:** en este caso, las neuronas hipotalámicas sintetizarán péptidos que viajarán mediante transporte axoplasmático hasta la neurohipófisis, donde se liberarán como hormonas neurohipofisarias.



**Figura 11.** Esquema de la comunicación entre el hipotálamo y la adenohipófisis (a) y la neurohipófisis (b). Fuente: Baehr, Frotscher et al., 2005.

A continuación, estudiaremos las hormonas producidas por las dos partes de la hipófisis, así como las principales patologías resultantes.



**Figura 12.**

### 3.2.1. Adenohipófisis

En la adenohipófisis tenemos cinco tipos principales de células que se encargarán de sintetizar seis hormonas de tipo peptídico:

- **Somatotropos:** segregan la hormona del crecimiento (GH).
- **Tirotropos:** segregan tirotropina (TSH).
- **Corticotropos:** segregan corticotropina u hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- **Gonadotropos:** segregan la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH).
- **Lactotropos:** segregan prolactina.

Las hormonas adenohipofisarias se caracterizan por tener un efecto trófico, es decir, controlan la liberación de otras hormonas por parte de las glándulas diana. Sólo tendríamos la excepción de la prolactina, que actúa sobre la glándula mamaria fundamentalmente. La hormona del crecimiento (GH) presenta una acción difusa sobre todo el organismo, pero también ejercerá una acción estimuladora sobre el hígado, que liberará la somatomedina o factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-I).

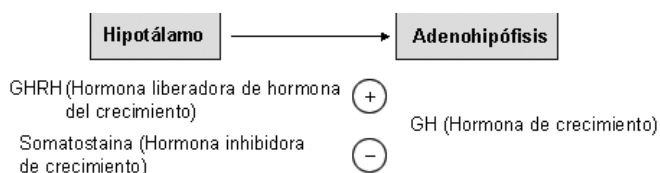


Figura 13.

Las otras cuatro hormonas (TSH, ACTH, FSH y LH) se caracterizan por tener una acción específica sobre una única glándula. Este hecho nos permite hablar de los ejes hipotálamo-hipófiso-glandular. En concreto, tendremos:

- a) **Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo:** el hipotálamo libera el péptido TRH (*thyrotropin releasing hormone*), que estimulará la adenohipófisis para que libere la tirotropina (TSH). A su vez, la TSH estimulará la glándula tiroidea, que producirá las hormonas tiroideas ( $T_4$  y  $T_3$ ). Las hormonas tiroideas a su vez inhibirán la producción de TRH y de TSH.

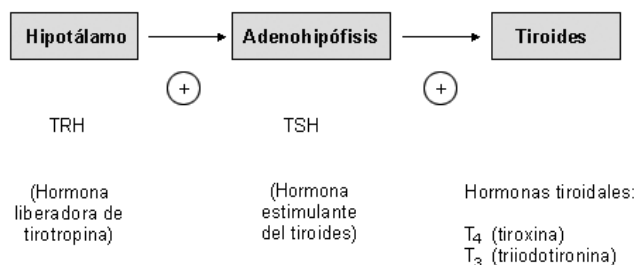


Figura 14.

b) **Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal:** el hipotálamo libera el péptido CRH (*corticotropin releasing hormone*), que estimulará la adenohipófisis para que libere la corticotropina (ACTH). Esta hormona actuará sobre la corteza adrenal, que liberará glucocorticoides (cortisol) principalmente. Estos glucocorticoides inhibirán la liberación de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias del eje.

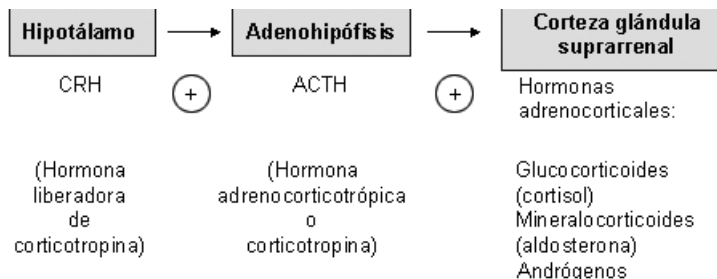


Figura 15.

c) **Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal:** este eje presenta un funcionamiento más complejo que los dos anteriores. En este eje, tenemos un péptido hipotalámico que es el GnRH que actuará sobre la hipófisis para que libere FSH y LH. Algunos autores hablan de LH-RH en lugar de GnRH, dado que el péptido hipotalámico tiene una acción más potente en la liberación de la LH que de la FSH. Las hormonas hipofisarias (FSH y LH) actuarán sobre las gónadas (testículos u ovarios) para regular la liberación de las hormonas gonadales, andrógenos (testosterona) en el caso de los hombres y estrógenos (estradiol) y progestágenos (progesterona) en el caso de las mujeres. Estas hormonas hipofisarias, especialmente la FSH, también intervienen en la regulación de la liberación de un péptido por parte del ovario que recibe el nombre de inhibina. Finalmente, la LH, en el caso de los hombres, tiene una acción fundamentalmente estimuladora de las células de Leydig o células intersticiales del testículo. Por este motivo, algunos autores utilizan el nombre de ICSH (*interstitial stimulating hormone*) en lugar de LH en el caso de los hombres.

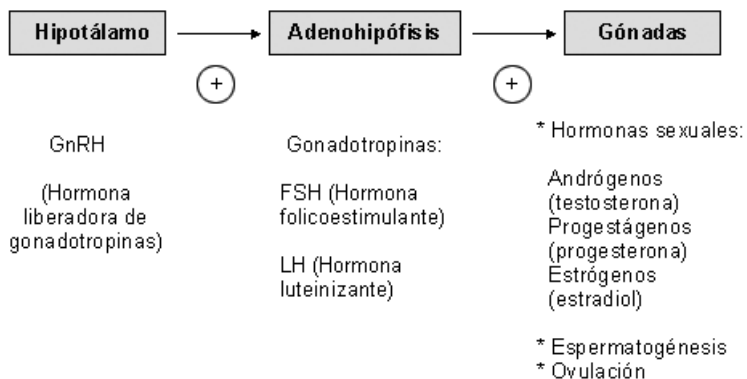


Figura 16.

Como característica general, la regulación de estas hormonas adenohipofisarias se establece por un equilibrio entre la estimulación a cargo del péptido hipotalámico y la inhibición por parte de la hormona liberada por la glándula periférica correspondiente.

En el caso de las otras dos hormonas, **GH** y **prolactina**, no tienen una acción tan específica sobre una glándula, ya que actúan de manera más difusa. Estas dos hormonas estarán reguladas fundamentalmente por el hipotálamo. Es decir, el hipotálamo producirá en cada caso dos sustancias, una que tendrá un papel estimulador y otra que tendrá un papel inhibitor. Ambas hormonas presentan una secreción en pulsos, pero también presentan un patrón sueño dependiente. En privación de sueño o en cambios en el patrón de dormir, se ve afectada su secreción. La secreción de GH se produce especialmente en las primeras horas de sueño profundo, pero también se producen picos como consecuencia de estrés agudo. También se ha observado que la liberación de prolactina se incrementa como respuesta al estrés, correlacionando con el grado de estrés.

La liberación de la GH estará estimulada por un péptido que recibe el nombre de GH-RH (*growth hormone releasing hormone*), mientras que la somatostatina inhibirá su liberación.

La hormona del crecimiento tiene dos funciones principales. En primer lugar, es el principal regulador endocrino del tamaño corporal. Este efecto lo realiza la hormona del crecimiento por medio de la estimulación de la liberación de somatomedina o factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) a cargo del hígado. La otra función de la hormona del crecimiento es oponerse a los efectos metabólicos de la insulina.

Finalmente, la prolactina se caracteriza por tratarse de la única hormona adenohipofisaria cuya liberación está inhibida por el hipotálamo. De hecho, experimentos que han desconectado la adenohipófisis del hipotálamo han mostrado que los niveles de las hormonas adenohipofisarias disminuyen, excepto en el caso de la prolactina, que incrementa de manera muy notable sus niveles. Esta secreción de prolactina está inhibida por la acción de la dopamina, que actúa como factor inhibitor.

La relación de la dopamina con la prolactina permite que cambios en los niveles dopaminérgicos puedan ser observados por medio de la prolactina. Así, los pacientes que toman neurolépticos modificarán sus niveles de prolactina, lo que permite observar la sensibilidad del paciente a estos fármacos.

Con respecto a los factores estimuladores de la liberación de la prolactina, se han propuesto varias sustancias, como el TRH, VIP o dos péptidos de 20 y 31 aminoácidos (PrRP20 y PrRP31). También se estimula la liberación de prolactina por acción de la serotonina en el hipotálamo. Este hecho permite estudiar el estado funcional del sistema serotoninérgico mediante la administración de sustancias que actúen sobre él, como la fenfluramina, y evaluar los niveles plasmáticos de prolactina. Así, por ejemplo, se han descrito niveles menores de prolactina después de la administración de fenfluramina en pacientes con trastorno de la personalidad con historial de agresiones con impulsividad, con respecto a aquellos pacientes que no presentan estos antecedentes.

Un aspecto relevante de la prolactina es la acción estimuladora que ejerce sobre el sistema inmunitario. La reducción de la secreción de prolactina deteriora la función inmunitaria, mientras que el incremento de prolactina mejora esta función. Se ha postulado que la prolactina podría antagonizar los efectos inmunosupresores de los corticoides.

### 3.2.2. Neurohipófisis

La neurohipófisis o hipófisis posterior almacena y libera dos sustancias sintetizadas por el hipotálamo, la **oxitocina** y la **hormona antidiurética** o **vasopresina**. Estas hormonas son dos péptidos formados por nueve aminoácidos que sólo divergen en los dos aminoácidos situados en las posiciones 3 y 8. Ambas hormonas son sintetizadas en forma de prohormona. Una vez sintetizadas en los grupos magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, viajan a lo largo de los axones de estas células neurosecretoras hasta la neurohipófisis. A lo largo del recorrido, en los gránulos de secreción se produce la rotura de las prohormonas, que dará lugar a las hormonas y a un péptido que recibe el nombre de **neurofisisina**. Tras la llegada a la neurohipófisis, se almacenan y se liberan cuando es necesario.

La oxitocina en los mamíferos interviene en la liberación de la leche durante la lactancia. Esta acción la realiza mediante un reflejo neuroendocrino. Cuando el bebé succiona el pezón de la madre, estimula terminales sensoriales que enviarán la información al hipotálamo materno. La madre, como respuesta, sintetizará y liberará oxitocina, que –mediante la sangre– llegará hasta la glándula mamaria, donde producirá la contracción de fibras musculares que impulsarán la salida de la leche materna. Este reflejo neuroendocrino presentará varias características. Así, en primer lugar se trata de un sistema de retroacción positiva, ya que la salida de leche hará que el bebé continúe succionando y, por lo tanto, estimulando la liberación de oxitocina. Esta retroacción finalizará cuando el bebé deje de succionar. Por otra parte, este reflejo también se puede condicionar. De este modo, cuando el bebé empieza a llorar, la madre activa el mecanismo sin necesidad de que el niño empiece a amamantar, con lo que se evita un retraso entre el inicio del amamantamiento y la salida de la leche.

Una segunda función de la oxitocina es su intervención en los mecanismos del parto. La dilatación del cérvix uterino provoca la liberación de oxitocina, que estimulará las contracciones uterinas y una mayor dilatación del cuello uterino. Como en el caso anterior, nos encontraremos con un mecanismo de retroacción positiva, ya que la progresiva dilatación del cérvix uterino estimulará una mayor liberación de oxitocina. Esta retroacción finalizará con el nacimiento del bebé. La oxitocina también puede ser utilizada farmacológicamente durante el parto, bien para inducir el parto, bien como tratamiento de hemorragias posparto.

La implicación de la oxitocina en el parto y en la lactancia son las funciones conocidas de manera más amplia de esta hormona. No obstante, en los últimos años los nuevos

conocimientos sobre esta hormona nos están aportando importantes novedades. Uno de estos aspectos es el papel favorecedor de la conducta materna. En diferentes mamíferos se ha observado que la administración de oxitocina intracerebralmente induce la conducta materna, y en concreto, en los humanos se ha observado un incremento de la actividad neuronal en las zonas cerebrales ricas en receptores de dicha sustancia.

También diferentes estudios han mostrado que la administración intracerebral de oxitocina mejora la conducta sexual, tanto en machos como en hembras. El papel de la oxitocina no se limita a facilitar la formación de vínculos afectivos en la conducta materna y sexual, sino que además favorece el establecimiento de vínculos afectivos en otros ámbitos, como se puede observar por el incremento de interacción social en diferentes especies después de su administración. Esta acción también ha sido descrita en humanos. Así, diferentes estudios han mostrado que la oxitocina incrementa la confianza hacia otras personas.

### **Economía y hormonas**

En los últimos años se está observando un incremento de los estudios que relacionan aspectos neurobiológicos con el ámbito de la economía. En este conjunto estarían principalmente los trabajos de neuroimagen, pero también los estudios que implican las hormonas. Un primer estudio fue realizado por investigadores de la Universidad de Zúrich. En este estudio (Kosfeld, Heinrichs et al., 2005), los autores mostraron que la administración intranasal de oxitocina incrementaba la confianza entre los humanos. En este trabajo, los sujetos experimentales adoptaban papeles de inversores o administradores. El grupo de inversores que había recibido oxitocina mostró más confianza hacia los administradores que el grupo que había recibido un placebo. Por su parte, no se observaron diferencias entre los grupos de administradores. Estos datos parecen mostrar que la oxitocina actuaría incrementando la confianza en los inversores, pero no modificaría la conducta de los administradores y, por lo tanto, no afectaría a las conductas de riesgo. Este mismo grupo suizo (Baumgartner, Heinrichs et al., 2008), mediante estudios de neuroimagen, ha sugerido que la acción de la oxitocina sería sobre las estructuras neurales que intervienen en el procesamiento del miedo (amígdala y mesencéfalo). Otro trabajo de un grupo californiano (Zak, Stanton et al., 2007) mostró que la oxitocina incrementaba la generosidad hacia otras personas. En concreto, los voluntarios que habían recibido oxitocina repartían dinero por encima de las expectativas de las personas que las recibían. Esta generosidad era un 80% superior a la del grupo que había recibido un placebo. Recientemente, un grupo de Jerusalén (Israel, Lerer et al., 2009) ha mostrado que la actividad prosocial, de confianza, estaría relacionada con el polimorfismo genético que muestra el gen del receptor por oxitocina.

La otra hormona liberada por la neurohipófisis es la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. La principal función de esta hormona es controlar el balance hídrico en el organismo. La acción concreta que realiza es reabsorber el agua filtrada por el riñón concentrando la orina. Para llevar a cabo esta acción, el hipotálamo recibe información de osmoreceptores que captan los cambios en la osmolaridad de los fluidos corporales y en el

volumen sanguíneo. Pequeños cambios en la osmolaridad sanguínea, aumentos en torno al 1%, activarán la liberación de hormona antidiurética, que estimulará la sensación de sed y la retención de agua por parte de los riñones. También los cambios en el volumen sanguíneo son captados por barorreceptores que enviarán su información al hipotálamo para regular la liberación de la hormona antidiurética. Un descenso del volumen sanguíneo del 15% provocará una liberación de la hormona. La acción de regulación del balance hídrico sobre el riñón se realiza por medio de la activación del receptor V2. Se han descrito dos tipos de receptores más para la hormona antidiurética: el receptor V1a, que se manifiesta en el tejido vascular y cuya activación supondrá una contracción de la musculatura vascular incrementando la presión sanguínea; por este motivo, también recibe el nombre de vasopresina. Y también se ha descrito el receptor V1b, que se manifiesta fundamentalmente en la hipófisis y en el sistema nervioso central. En la hipófisis, la activación del receptor V1b intervendrá en la liberación del ACTH. A nivel central, se ha descrito el papel de la hormona antidiurética en la organización social monógama de diferentes especies, especialmente en los machos en combinación con los corticoides. Este hecho ha supuesto que algunos autores hablen de la hormona de la fidelidad, un rol en el que también ha sido implicada la oxitocina, en este caso especialmente en las hembras. También ha estado implicada en conductas como la defensa del territorio y la agresión y en la fisiopatología de trastornos como la depresión y la ansiedad.

### 3.2.3. Alteraciones de la hipófisis

A nivel fisiopatológico, podemos hablar de dos tipos de alteraciones: las alteraciones por **déficit hormonal** y las alteraciones por **exceso hormonal**.

En el primer caso, la principal alteración es el **panhipopituitarismo**. Es decir, un déficit generalizado de todas las hormonas hipofisarias. Con respecto a las alteraciones por exceso de liberación hormonal, no podremos hablar de una afectación generalizada, ya que habitualmente la hipersecreción hormonal está acompañada de una hiperplasia de las células productoras de la hormona en cuestión. En este subapartado comentaremos algunas de las características de estos trastornos. No obstante, dejaremos para los subapartados posteriores las afectaciones correspondientes a las hormonas que actúan sobre la tiroides, la corteza adrenal y las gónadas.

#### *Déficits hormonales: panhipopituitarismo*

Como ya hemos comentado, esta alteración se caracteriza por presentar un déficit generalizado de todas las hormonas hipofisarias. Diferentes causas pueden suponer esta alteración y entre ellas se encuentran alteraciones genéticas, traumatismos, tumores, enfermedades inflamatorias, radiaciones o trastornos vasculares. No obstante, también alteraciones hipotalámicas pueden provocar la aparición del panhipopituitarismo. Una de las causas que se debe destacar es el llamado síndrome de Sheehan, que hace referencia a un



hipopituitarismo posparto. Este trastorno es consecuencia de una necrosis producida por una hipotensión severa o un sangrado en el momento del parto. Este síndrome tiene una prevalencia en torno a los 100-200 casos por millón de habitantes.

La clínica de este trastorno vendrá determinada por el grado de afectación de cada una de las hormonas producidas en la hipófisis. El déficit de prolactina es muy extraño, de hecho sólo aparece en casos de destrucción completa de la glándula o alteraciones genéticas. Con respecto al resto de hormonas adenohipofisarias, habitualmente los primeros síntomas están relacionados con la alteración de la hormona del crecimiento, posteriormente las alteraciones de la corticotropina, de las gonadotrofinas y, finalmente, las de la tirotrópina. Con respecto a la afectación de la neurohipófisis, el cuadro más habitual está provocado por el déficit de la hormona antidiurética. Además de la clínica de **hipotiroidismo**, **hipogonadismo** e **hipoadrenalismo**, las principales alteraciones serán:

- 1) **Déficit de hormona del crecimiento.** La sintomatología producida por el déficit de la hormona del crecimiento variará en función del período de la vida en el que aparece. Así, en niños y jóvenes durante la etapa de crecimiento dará lugar a un cuadro de enanismo, caracterizado por un menor crecimiento, pero con un cuerpo proporcionado. Cuando el déficit se produce en edad adulta, da lugar a un cuadro caracterizado por cambios en la composición corporal, incremento de los factores de riesgo cardiovascular y afectación de la calidad de vida, incluyendo disminución de la energía, baja concentración, baja autoestima y aislamiento social.
- 2) **Déficit de hormona antidiurética.** El déficit de secreción de la hormona antidiurética da lugar a un síndrome que se denomina **diabetes insípida**. Este síndrome se caracteriza por importantes pérdidas de agua a través de la orina, poliuria. Esta importante pérdida de líquidos intenta compensarla el organismo incrementando la sensación de sed y aumentando la ingesta de líquidos, polidipsia. Además, la pérdida continuada de agua a través de la orina puede causar **nocturia**, que afecta al sueño y produce cansancio y fatiga o somnolencia.

La diabetes insípida también puede aparecer como consecuencia de una afectación renal. Entre las principales causas de estas alteraciones renales estarían las causas iatrogénicas. También la administración de psicofármacos puede provocar diabetes insípida. Así, en torno al 10% de los pacientes sometidos a tratamientos crónicos con litio presentan el trastorno como consecuencia de una falta de respuesta de los riñones en la hormona antidiurética.

También puede aparecer esta clínica como consecuencia de una ingesta excesiva de líquidos. Esta poliuria implicará que el organismo elimine una mayor cantidad de líquidos. Por lo tanto, en este caso primero aparecerá la polidipsia y después la poliuria. Entre las principales causas de esta alteración está la polidipsia psicógena, que aparece en pacientes con esquizofrenia y trastorno obsesivo-compulsivo.

### **Polidipsia primaria**

La polidipsia primaria se caracteriza por sed, excesiva ingesta de agua (polidipsia) y poliuria hipotónica. Estos pacientes mantienen la capacidad de segregar vasopresina. Esta alteración está asociada a trastornos psicopatológicos. En estos casos, se suele utilizar el término *polidipsia psicógena*. La prevalencia de polidipsia primaria en pacientes con esquizofrenia se ha cifrado entre el 5 y el 10%. Uno de los aspectos que suele complicar la sintomatología de estos pacientes es la aparición de hiponatremia.

En los casos de ingestas compulsivas de agua, se ha utilizado el término *polidipsia dipsogénica*. No obstante, este término se utiliza generalmente para pacientes que presentan causas "somáticas" como traumatismos o tratamientos por litio o carbamazepina, por ejemplo.

### *Excesos hormonales*

La mayor parte de los excesos hormonales aparecen como consecuencia de adenomas hipofisarios. Los adenomas son clasificados en **microadenomas** (<10 mm de diámetro) y **macroadenomas** (> 10 mm de diámetro).

La clínica de estos adenomas puede variar desde la ausencia de signos clínicos hasta sintomatología derivada del exceso o déficit de alguna de las hormonas, sin olvidar la sintomatología derivada de la compresión del adenoma en las zonas vecinas (dolores de cabeza, alteraciones visuales). En este subapartado trataremos sólo los excesos hormonales correspondientes a la prolactina y la hormona del crecimiento, dado que los excesos del resto de hormonas adenohipofisarias afectarán a otras glándulas y ya se tratarán en sus respectivos subapartados.

1) **Hiperprolactinemia**. Como indica su propio nombre, es el exceso de prolactina en sangre. Esta hipersecreción puede estar motivada por una sobreproducción de la prolactina, por ejemplo, adenomas hipofisarios secretores, o por una alteración en el efecto inhibitorio de la dopamina, como en los tratamientos con neurolépticos o alteraciones en el tallo hipofisario.

Independientemente de la causa que provoque la hiperprolactinemia, el síntoma más característico es la **galactorrea**, secreción espontánea de leche por el pezón sin relación con la lactancia. Otros síntomas que pueden aparecer asociados a la hiperprolactinemia son el descenso de la libido, infertilidad en ambos sexos y amenorrea o alteraciones menstruales en mujeres o impotencia y ginecomastia en hombres.

2) **Exceso de hormona del crecimiento**. La hipersecreción de hormona del crecimiento puede dar lugar a dos cuadros clínicos diferentes:

a) **Gigantismo**: cuando la hipersecreción sucede antes del cierre del cartílago de crecimiento o metáfisis. Estos pacientes se caracterizan por un importante crecimiento corporal. En ocasiones, el gigantismo va acompañado de otras alteraciones hipofisarias como el hipogonadismo.

b) **Acromegalia:** cuando la hipersecreción sucede después del cierre del cartílago de crecimiento. La prevalencia de este trastorno en Cataluña se sitúa en torno a 40 casos por millón de habitantes. Los pacientes con acromegalia se caracterizan por un crecimiento excesivo de partes acres y tejidos blandos.

Son síntomas característicos el **prognatismo**, crecimiento de manos y pies, macroglosia e hipertrofia nasal. También las visceromegalias, especialmente la afectación cardíaca, son una de las principales causas de muerte de estos pacientes. También es frecuente que estos pacientes presenten intolerancia a la glucosa y diabetes *mellitus* debido al efecto antiinsulínico de la hormona del crecimiento.

### 3.3. Glándula tiroidea

La **glándula tiroidea** está localizada por debajo de la laringe y por delante de la tráquea. Es una de las glándulas endocrinas mayores del organismo, con un peso aproximado de unos 15-20 gramos en el adulto. Está formada por dos lóbulos laterales unidos por una zona central denominada istmo.

La glándula tiroidea se origina en el mesoderma, en el suelo de la faringe. En el recorrido desde la base de la lengua hasta su localización definitiva, el tejido tiroideo puede dejar restos dando lugar al tejido tiroideo ectópico. De hecho, todo este recorrido da lugar al conducto tirogloso, que en su zona final formará el lóbulo piramidal de la tiroides.

La glándula tiroidea está formada por folículos constituidos por células tiroideas, que rodean una zona central denominada coloide, que contiene tiroglobulina yodada y representa un almacén de hormona tiroidea. Entre estos folículos encontraremos tejido que contendrá otro tipo de células, las células parafoliculares o células C, ya que segregan **calcitonina**, una hormona implicada en el metabolismo del calcio.

#### 3.3.1. Fisiología de la glándula tiroidea

La glándula tiroidea segrega las **hormonas tiroideas**. Casi la totalidad –en torno al 90%– de las hormonas tiroideas se libera en forma de **tiroxina** ( $T_4$ ), y aproximadamente un 10% en forma de **triiodotironina** ( $T_3$ ). No obstante, casi toda la tiroxina se transforma en triiodotironina en los tejidos. Las dos hormonas realizan las mismas funciones, pero la triiodotironina es más potente, mientras que la tiroxina tiene una vida media más larga.

Para sintetizar hormonas tiroideas, es necesaria la presencia de yodo. Esta sustancia se ingiere en forma de yoduro. La ingesta necesaria se encuentra en torno a un miligramo a la semana. Para prevenir la deficiencia de yodo, se incluye en la sal común yoduro de sodio. Los yoduros se absorben en el tracto gastrointestinal y pasan a la sangre y la mayoría son eliminados a través de los riñones. Los yoduros restantes, cuando llegan a la glán-

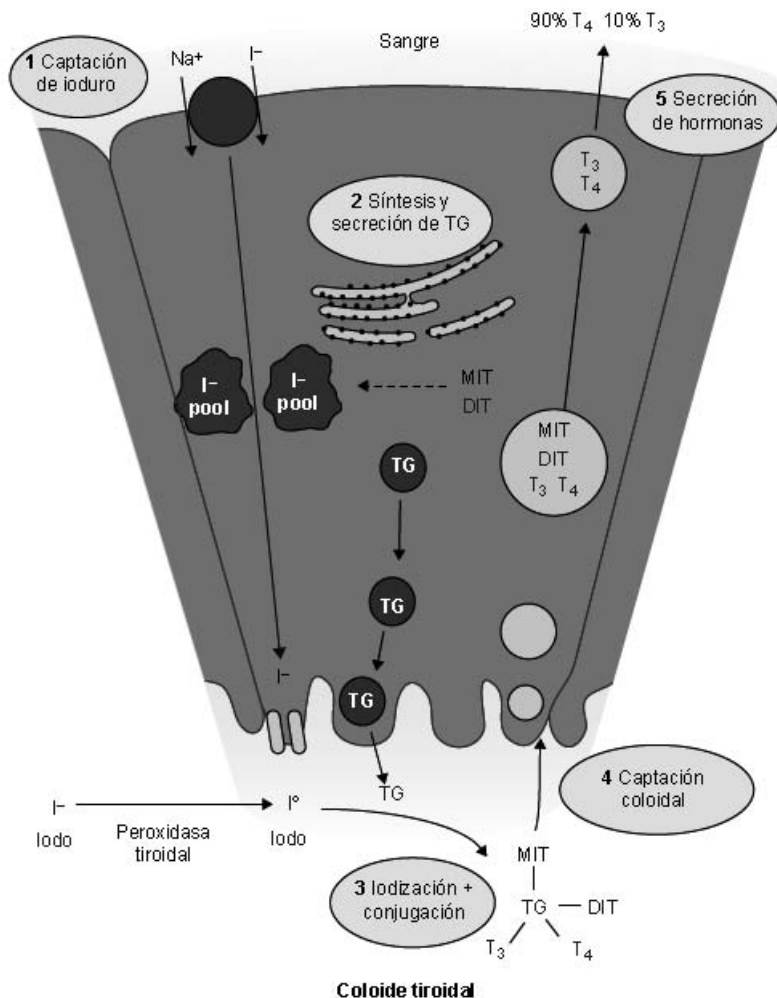
dula tiroidea, son captados por un sistema de transporte activo específico (la bomba de yodo). En condiciones normales, esta bomba de yodo es capaz de transportar átomos de yodo al interior celular con concentraciones unas 30 veces superiores a las de la sangre, pero puede llegar a introducir átomos de yodo en concentraciones de hasta 250 veces la sanguínea. A pesar de esta gran potencia, la captación de yodo es el paso limitante en la síntesis de hormonas tiroideas. La actividad de la bomba de yodo está regulada por la acción de la hormona hipofisaria TSH. Una vez el yodo ha sido captado por la célula folicular, es secretado en el coloide mediante canales aniónicos. De manera paralela, se produce la síntesis de la proteína tiroglobulina por parte de las células foliculares. Esta proteína se caracteriza por presentar residuos de tirosina que podrán ser yodados. La tiroglobulina y la enzima peroxidasa tiroidea son posteriormente liberadas en el coloide.

Una vez se han obtenido los diferentes elementos implicados en la síntesis de las hormonas tiroideas, se producen una serie de reacciones. En primer lugar, la peroxidasa de la tiroides oxida los yoduros para obtener átomos de yodo, que se pueden unir a residuos de tirosina presentes en la tiroglobulina. En segundo lugar, se produce la conjugación o unión de dos residuos de tirosina yodada de la tiroglobulina para producir  $T_4$  y  $T_3$ , pero que todavía quedarán unidas a la tiroglobulina. De hecho, en cada molécula de tiroglobulina podemos encontrar unas 30 moléculas de yodo. Las hormonas tiroideas presentes en la tiroglobulina del coloide constituyen un importante almacén hormonal.

Cuando se necesitan las hormonas tiroideas, la tiroglobulina es captada por endocitosis del coloide formando vesículas, en las que, por hidrólisis, se liberarán las hormonas tiroideas. Otros residuos de tironina yodados como la monoiodotironina (MIT) o la diiodotironina (DIT) se liberan como consecuencia de la hidrólisis de la tiroglobulina. Estas sustancias son inactivas y serán recicladas en su mayoría por parte de la célula.

Finalmente, las hormonas tiroideas se liberan por exocitosis al espacio extracelular, penetrando en el torrente sanguíneo, donde se unirán a las proteínas transportadoras. La principal proteína transportadora de las hormonas tiroideas es la globulina transportadora de la tiroxina o **TBG** (*thyroid binding globulin*). Esta proteína se caracteriza por tener una elevada afinidad, pero una baja capacidad para las hormonas tiroideas, transportando en torno al 75% del total de hormona. El resto de hormonas tiroideas se unirán a otras proteínas transportadoras como la prealbúmina o transtirretina, que también tendrá elevada afinidad y baja capacidad, y la albúmina, con baja afinidad y elevada capacidad. La unión de las hormonas tiroideas en estas proteínas constituye un reservorio plasmático de hormona y alarga su vida media. Un pequeño porcentaje –inferior al 1%– de hormonas tiroideas se encuentra en forma libre, que corresponderá a la forma activa de la hormona.

Como ya se ha comentado con anterioridad, la forma predominante de las hormonas tiroideas en la sangre es la tiroxina. Esta hormona se transforma en triiodotironina por la acción de unas enzimas denominadas **deiodinasas**. Se han descrito tres tipos de deiodinasas:



**Figura 17.** Síntesis de las hormonas tiroideas.

1) Captación de yodo; 2) síntesis de tiroglobulina; 3) iodización y conjugación; 4) captación coloidal; 5) secreción de hormonas.

Fuente: Kibble y Halsey, 2009.

- **Deiodinasa tipo 1:** la más abundante. Se encuentra fundamentalmente en el hígado y en el riñón, también en la glándula tiroidea y en el tejido muscular. La principal función de esta enzima es proveer de  $T_3$  a los tejidos. Su actividad se incrementa en hipertiroidismo y disminuye en hipotiroidismo.
- **Deiodinasa tipo 2:** se expresa en el cerebro y la hipófisis. Mantiene constantes los niveles de  $T_3$  en el sistema nervioso central. La actividad de esta enzima se incre-

menta en hipotiroidismo y disminuye en hipertiroidismo. De esta manera, el sistema nervioso queda protegido de los excesos o déficits de la hormona tiroidea.

- **Deiodinasa tipo 3:** también se expresa en el cerebro, además de en la placenta y los tejidos fetales. Esta enzima se caracteriza por eliminar un yodo del anillo interior formando  $T_3$  inversa ( $T_{3r}$ ) a partir de  $T_4$ . La  $T_3$  inversa es una hormona con muy baja actividad. Los niveles de esta enzima se incrementan en hipertiroidismo y disminuyen en hipotiroidismo, actuando como mecanismo protector.

Las hormonas tiroideas sintetizadas se unirán a receptores nucleares. Estos receptores, unidos a la hormona tiroidea, tienden a formar heterodímeros, especialmente con el receptor retinoide, para unirse a zonas específicas del ADN con el fin de modificar la expresión génica. El resultado global de la acción de las hormonas tiroideas en el organismo es un aumento generalizado de la actividad funcional.

Una función de gran relevancia de las hormonas tiroideas es la estimulación del crecimiento y desarrollo del cerebro durante la vida fetal y los primeros años de vida. Si no existen los niveles adecuados de hormonas tiroideas en este período, se produce un importante retraso en el crecimiento y la maduración cerebral. Si no se realiza un tratamiento en los primeros días de vida, este retraso es irreversible y da lugar a un cuadro patológico que recibe el nombre de cretinismo.

Además de este papel en el crecimiento y desarrollo, las hormonas tiroideas parecen tener un importante papel en la psicopatología. Existe un gran número de evidencias de la acción neuroreguladora de las hormonas tiroideas, pero, además, un importante porcentaje de pacientes con psicopatología presentan trastornos tiroideos. Los estudios indican prevalencias en un rango del 6 al 49%, aunque la mayoría indican unos valores en torno al 20%. Este hecho ha supuesto que en determinadas circunstancias se utilice la administración de hormonas tiroideas como tratamiento de trastornos psicopatológicos. Aunque en alguna ocasión se han utilizado como monoterapia, lo más habitual es combinar la administración de hormonas tiroideas con el tratamiento antidepresivo. En este último caso, habitualmente se administran bajas dosis de hormonas tiroideas para potenciar el efecto del tratamiento antidepresivo en pacientes refractarios al tratamiento.

### **Acción neuroreguladora**

Según Wolkowitz y Rothschild, las evidencias de la acción neuroreguladora de las hormonas tiroideas son las siguientes:

- Receptores para hormonas tiroideas ámpliamente distribuidos por el cerebro.
- Hormonas tiroideas que penetran en el cerebro mediante un sistema de transporte de elevada afinidad saturable.
- Hormonas tiroideas localizadas en los sinaptosomas.
- Conversión de  $T_4$  en  $T_3$  mayor en el cerebro que en el hígado.
- Conversión de  $T_4$  en  $T_3$  en terminales nerviosas.
- Concentración de hormonas tiroideas en el cerebro que se mantienen con muy pequeñas variaciones, sugiriendo que pequeños cambios podrían provocar importantes efectos.

Podéis encontrar más información sobre este tema en la obra de los autores citados: O. M. Wolkowitz y A. J. Rothschild (2003). *Psychoneuroendocrinology: the scientific bases of clinical practice*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.

### 3.3.2. Trastornos de la glándula tiroidea

Los trastornos de la glándula tiroidea habitualmente están causados por enfermedades autoinmunes que pueden estimular la producción de hormonas tiroideas o inhibirla. Además de la etiología autoinmune, habrá otros procesos que pueden provocar alteraciones tiroideas, como los cánceres.

La regulación de la liberación de las hormonas tiroideas depende del tradicional mecanismo de retroacción. Es decir, el péptido hipotalámico TRH estimulará la adenohipófisis para liberar la hormona TSH y ésta actuará sobre la glándula tiroidea, que sintetizará y liberará las hormonas tiroideas. Finalmente, estas hormonas, por un mecanismo de retroacción negativa, regularán la liberación de las otras dos hormonas, TRH y TSH.

En el caso de las hormonas tiroideas, además del control de la producción, también es importante su unión a proteínas transportadoras. Hay que recordar que la fracción libre de hormonas tiroideas es la fracción con actividad biológica. Por lo tanto, deberemos diferenciar entre niveles de hormona total y niveles de hormona libre. En función de los niveles de proteínas transportadoras, nos podemos encontrar que variaciones de los niveles de hormona total no implican cambios en los niveles de hormona libre. Así, tanto los incrementos de proteínas transportadoras, causados por el embarazo, la ingesta de estrógenos, cirrosis o hepatitis, como los decrementos causados por enfermedades sistémicas graves pueden o no afectar a los niveles de hormonas libres.

#### *Hipotiroidismo (mixedema)*

El **hipotiroidismo**, como indica su propio nombre, se caracteriza por un descenso de la producción de hormonas tiroideas. El hipotiroidismo puede ser clasificado en primario o secundario. En el primer caso, la causa estará localizada en la glándula tiroidea, mientras que en el segundo caso la afectación originaria estará en la hipófisis o en el hipotálamo, que serán incapaces de estimular adecuadamente la glándula tiroidea. Los dos tipos de hipotiroidismo se caracterizan por presentar bajos niveles de hormonas tiroideas, mientras que los niveles de TSH variarán en función del tipo de hipotiroidismo. Así, en el hipotiroidismo primario tendremos habitualmente un incremento de TSH que intentará compensar los bajos niveles de hormonas tiroideas, mientras que en el caso del hipotiroidismo secundario observaremos bajos niveles de TSH.

Las principales causas de hipotiroidismo son de tipo primario, aproximadamente el 99%. Entre las principales causas del hipotiroidismo primario se encuentran la enfermedad autoinmune (enfermedad de Hashimoto), la deficiencia de yodo o la administración de bociógenos, las causas iatrogénicas (litio, sulfonamidas, interferón), las infiltraciones tiroideas (sar-

coidosis, amiloidosis) o las destrucciones de la glándula por radiaciones o ablación quirúrgica. Además del hipotiroidismo, también se ha descrito el hipotiroidismo subclínico, caracterizado por un incremento en los niveles plasmáticos de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas. Esta entidad puede progresar hacia un hipotiroidismo clínico y/o puede presentar manifestaciones clínicas propias del hipotiroidismo. En determinados pacientes, especialmente si presentan anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea o sintomatología clínica, puede ser útil el tratamiento farmacológico.

El hipotiroidismo es una enfermedad que presenta una prevalencia en torno al 4%, con mayor frecuencia en mujeres. En el caso del hipotiroidismo congénito, los datos de los programas de escaneo neonatal nos muestran una incidencia de un caso cada 2.500 nacimientos aproximadamente. A estos datos deberíamos añadir los casos de hipotiroidismo subclínico, que, según algunos estudios, podrían llegar a cifras en torno al 4%.

La sintomatología del hipotiroidismo suele tener un inicio insidioso. Independientemente de la causa del hipotiroidismo, las manifestaciones clínicas incluirán debilidad, cansancio, aumento del peso corporal, una pobre expresión facial, intolerancia al frío, lentitud mental (bradipsiquia), olvidos, alteraciones auditivas, ataxia, etc. Es frecuente también la aparición de sintomatología psicopatológica que puede ir desde la depresión y ansiedad hasta los cuadros psicóticos. Estudios realizados en la década de los setenta mostraron que en torno al 50% de los pacientes con hipotiroidismo presentaban sintomatología depresiva y un 30%, síntomas ansiosos. Aunque en la literatura han aparecido múltiples veces las referencias a alteraciones psicóticas, los estudios de aquellos años cifraban su incidencia en un 5% de los pacientes. La coincidencia de sintomatología entre la depresión y el hipotiroidismo obliga a descartar esta patología cuando se evalúa a los pacientes con depresión. También existen evidencias de una mayor prevalencia de hipotiroidismo en pacientes bipolares con el subtipo ciclador rápido con respecto a los otros subtipos.

### **Tiroiditis y depresión posparto**

La depresión posparto es una de las complicaciones más frecuentes del posparto. Este trastorno ha sido asociado a múltiples factores, fundamentalmente a antecedentes personales o aspectos sociales. A pesar de los importantes cambios endocrinos que se producen durante la gestación y el parto, no parece que las hormonas tengan un papel relevante en la fisiopatología de este trastorno. No obstante, se ha observado que un pequeño porcentaje (5%) de pacientes con este trastorno también presentaban una tiroiditis posparto. Otro estudio ha mostrado que entre las mujeres que presentan elevadas cifras de anticuerpos anti-tiroideos seis semanas después del parto, un 47% presentaba sintomatología depresiva.

### *Hipertiroidismo*

El **hipertiroidismo** se caracteriza por presentar unos niveles elevados de hormonas tiroideas. Algunos autores diferencian entre el término *tirotoxicosis* o *crisis tirotóxica* y el término de *hipertiroidismo*. Este último término lo deberíamos reservar para aquellos trastornos



provocados por un exceso de producción de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroidea, mientras que la tirotoxicosis corresponde a los síntomas y signos causados por un exceso de hormona tiroidea, independientemente de su origen.

La principal causa de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. Esta enfermedad es un trastorno autoinmune con una importante predisposición familiar. Como casi todas las enfermedades autoinmunes, presenta una mayor incidencia en mujeres. La afectación se puede producir en cualquier edad, si bien hay un pico de incidencia entre los 20 y los 40 años. Clínicamente, se caracteriza por presentar una o más de las siguientes características: **crisis tirotóxica**, **bocio**, **exoftalmia** y **edema pretibial**. En estos pacientes, llama especialmente la atención la presencia de exoftalmia caracterizada por la protrusión anómala de los globos oculares. Esta protrusión se produce como consecuencia de la inflamación de los fibroblastos orbitales y de la musculatura extraocular producida por la acción de citoquinas liberadas por los linfocitos. El hecho de que la mayor parte de los pacientes con exceso de hormona tiroidea tenga como causa la enfermedad de Graves ha favorecido que a veces aparezca la exoftalmia como síntoma característico de los hipertiroidismos.

Además de la enfermedad de Graves, otras causas de exceso de hormonas tiroideas son la presencia de adenomas tóxicos, bocios tóxicos, **tiroiditis** o la **tirotoxicosis facticia**. Entre éstas debemos remarcar el último tipo, que se produce como consecuencia de una ingesta de hormonas tiroideas, en muchas ocasiones realizada por pacientes simuladores.

Todos estos trastornos presentan como dato más característico la clínica de la tirotoxicosis o crisis tirotóxica. La clínica de la tirotoxicosis incluye palpitations, taquicardia, nerviosismo, irritabilidad, cansancio, sudoración, hipercinesia, temblor, intolerancia al calor y pérdida de peso sin disminución de ingesta. Hay que señalar que algunos de estos síntomas pueden sugerir un exceso de catecolaminas que no está presente en estos pacientes. La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una aguda exacerbación de esta patología. En determinadas circunstancias, esta clínica puede ser confundida con la clínica propia de una crisis de pánico. Por este motivo se debe descartar la alteración tiroidea en estos pacientes. También se ha asociado el exceso de hormonas tiroideas con sintomatología de otras psicopatologías como la manía o la psicosis. No obstante, la heterogeneidad de esta sintomatología y la falta de evidencia de que el incremento de las hormonas tiroideas esté asociado a esta sintomatología hace difícil establecer ninguna conclusión sobre el papel de estas alteraciones tiroideas en la etiología de los trastornos psicopatológicos, a diferencia de lo que sucede con el hipotiroidismo y la depresión.

### *Bocio eutiroides*

Denominamos bocio al aumento del tamaño de la glándula tiroidea que provoca una prominencia en la cara anteroinferior del cuello, pero sin evidencia de disfunción tiroidea. Esta alteración se observa fundamentalmente en períodos como la pubertad, el embarazo o la menopausia. En función del tamaño del bocio, podemos encontrar complicaciones de tipo compresivo, llegando a hacerse necesaria la reducción mediante cirugía en algunos casos.

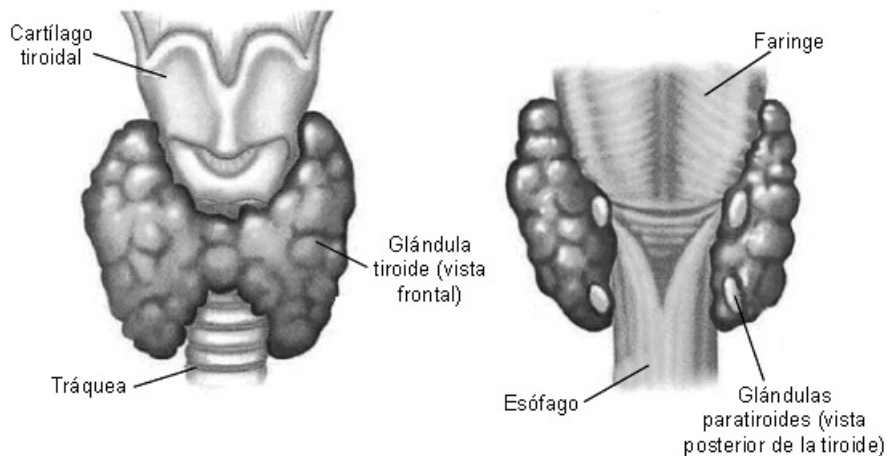
### *Síndrome del enfermo eutiroydeo*

Este síndrome es discutido por muchos autores. Lo podemos definir como un síndrome que aparece en pacientes con graves enfermedades sistémicas y que presentan alteradas las pruebas de la función tiroidea pero clínicamente son eutiroides.

Los principales cambios que se producen en estos pacientes incluyen una inhibición en la conversión de  $T_4$  en  $T_3$ , que implicará un descenso en los niveles de esta última hormona. También se produce un incremento de la  $T_3$  inversa. Entre las situaciones en las que aparece este cuadro analítico se encuentra la restricción calórica producida por malnutrición, hambre o **anorexia nerviosa**. También en enfermedades sistémicas agudas o crónicas.

### 3.4. Glándula paratiroydea

Las **glándulas paratiroydeas** están constituidas por cuatro glándulas situadas adyacentes a la tiroides, en su parte posterior. Estas glándulas tienen un peso medio de unos 40 mg cada una. La principal función de esta glándula es la síntesis y secreción de la hormona paratiroydea o **parathormona**, que es un potente regulador del metabolismo del calcio y el fosfato.



**Figura 18.** Glándulas tiroideas y paratiroydeas. Fuente: Sadava, 2008.

#### 3.4.1. Fisiología de las glándulas paratiroydeas

Las glándulas paratiroydeas están constituidas por dos tipos de células, las células principales y las células oxifílicas. Las dos células contienen parathormona, pero se desconocen las diferencias de la regulación de su secreción.

La parathormona es un péptido de 84 aminoácidos sintetizado a partir de la información contenida en un gen. Por lo tanto, el proceso implicará una transcripción y una traducción. Como consecuencia de la traducción, obtendremos un péptido que recibirá el nombre de preprohormona y que, en el caso de la parathormona, estará formado por 110 aminoácidos. El segmento pre o péptido señal es rápidamente degradado en su paso a través de la membrana del retículo endoplasmático, transformándose la preprohormona en prohormona de 90 aminoácidos. No obstante, este fragmento pre tiene una gran importancia para la correcta secreción de la hormona. Posteriormente, pierde el fragmento pro transformándose en la hormona, constituida por los 84 aminoácidos antes mencionados.

La síntesis de la hormona paratiroidea depende de tres factores:

- 1) **La concentración plasmática de calcio:** las células principales de las glándulas paratiroides presentan unos receptores de la familia de los receptores acoplados a proteína G que son sensibles a la concentración de calcio. Cuando se produce un descenso en los niveles de calcio, se estimula la liberación de parathormona. De hecho, éste es el estímulo más potente para la secreción de la hormona paratiroidea.
- 2) **Cambios en la concentración plasmática de fosfato:** el incremento prolongado de los niveles plasmáticos de fosfato también estimula la liberación de parathormona. Durante mucho tiempo, se había pensado que la acción de los fosfatos se realizaba por medio del calcio o de la vitamina D. Actualmente, se ha visto que los fosfatos pueden regular la secreción de parathormona directamente.
- 3) **Vitamina D:** la síntesis de la vitamina D se ve estimulada por la acción de la parathormona. A su vez, la vitamina D ejerce una retroacción negativa sobre la parathormona, inhibiendo la expresión de su gen.

Una vez liberada, la parathormona ejerce sus efectos. La acción principal de la parathormona es la regulación de la homeostasis del calcio. Para alcanzar este objetivo, la hormona paratiroidea actuará directamente sobre el tejido óseo y los riñones y, de manera indirecta, sobre los intestinos. En concreto, sus acciones son:

- a) **En el tejido óseo:** estimulación de la reabsorción ósea, favoreciendo el paso de calcio y fosfatos a la sangre.
- b) **En el riñón:**
  - Descenso en la eliminación de calcio por el riñón mediante un aumento en la reabsorción del calcio fundamentalmente en el túbulo distal de la nefrona.
  - Aumento de la eliminación de fosfatos por el riñón inhibiendo su reabsorción.
- c) **En los intestinos:** al estimular la síntesis de vitamina D en el riñón, favorecerá la absorción intestinal de calcio y fosfato.

Como consecuencia de estas acciones, el efecto de la parathormona será incrementar los niveles plasmáticos de calcio. Con respecto a los fosfatos, se producirá un incremento como resultado de la acción de la parathormona sobre el tejido óseo pero, dado que esti-

mula también la eliminación de fosfatos a través del riñón, encontraremos un descenso en los niveles de los fosfatos.

La regulación del calcio está también controlada por dos hormonas más, la vitamina D y la calcitonina. La vitamina D pertenece a la familia de los esteroides y estimulará fundamentalmente la absorción de calcio y fosfatos en los intestinos. La **calcitonina** es una proteína sintetizada y liberada por las células parafoliculares o células C de la tiroides. La calcitonina se libera como respuesta de elevados niveles de calcio en sangre. La principal acción de la calcitonina es estimular el depósito de calcio en el tejido óseo favoreciendo la disminución de la calcemia.

### 3.4.2. Trastornos de las hormonas paratiroides

Los trastornos que pueden experimentar las hormonas paratiroides son los siguientes:

- Hiperparatiroidismo primario y secundario.
- Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo.

#### *Hiperparatiroidismo primario y secundario*

El **hiperparatiroidismo** primario se produce como consecuencia de un exceso de parathormona liberada por las glándulas paratiroides. La prevalencia de este trastorno se sitúa en torno al 1‰. La principal causa de este trastorno son los adenomas de las células principales de las glándulas, que representan cerca del 80-85% de los casos. Los adenomas paratiroides se pueden asociar con tumores hipofisarios y pancreáticos (*múltiple endocrina neoplasia*, MEN tipo I) o con feocromocitoma y carcinoma tiroideo (MEN tipo II). La segunda causa, con un 10-15%, es la hiperplasia, es decir, el aumento de las glándulas. Habitualmente es un trastorno que afecta a las cuatro glándulas paratiroides, aunque en presentaciones atípicas puede afectar sólo a una de ellas.

En el hiperparatiroidismo secundario se produce un aumento de secreción de parathormona como consecuencia de una hipocalcemia. Estos pacientes suelen presentar hiperplasias paratiroides.

La principal característica del hiperparatiroidismo es el aumento de calcio plasmático, la fosfaturia o eliminación de fosfatos por la orina y la reabsorción ósea. Un importante porcentaje de pacientes no presentan sintomatología clínica. De hecho, la generalización de las analíticas ha permitido detectar un mayor número de personas con alteraciones paratiroides. En aquellos pacientes que presentan clínica, ésta se manifiesta en diferentes grados pero afecta fundamentalmente a cinco grandes conjuntos de síntomas:

- **Riñones:** cálculos renales, nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia, uremia.
- **Huesos:** osteítis fibrosa, osteoporosis radiológica, osteomalacia, artritis.
- **Molestias abdominales:** estreñimiento, náusea, vómitos, úlceras pépticas, pancreatitis.

- **Alteraciones psicológicas:** letargia, cansancio, depresión, pérdida de memoria, psicosis, paranoia, cambios de personalidad, confusión, coma.
- **Otras alteraciones:** debilidad muscular, conjuntivitis, prurito.

Un aspecto que cabe destacar es la presencia de sintomatología psicológica. Esta sintomatología está presente en dos tercios de los pacientes y a veces es el único síntoma evidente.

### *Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo*

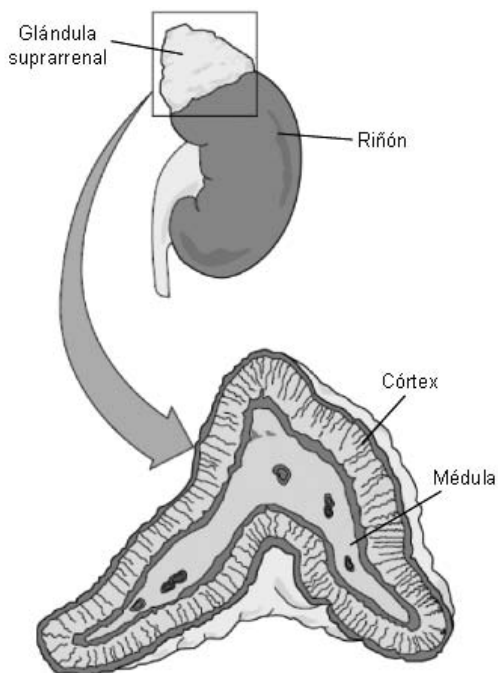
Como ya hemos comentado con anterioridad, la parathormona es una hormona que interviene de manera directa en la regulación de la calcemia. El calcio en la sangre incluye el calcio libre, que es el biológicamente activo, y el calcio unido a proteínas. La principal proteína a la que se une el calcio es la albúmina. Dado que la afectación clínica sólo aparece cuando hay una reducción de la porción libre de calcio, deberemos tener presente siempre los niveles de proteínas, especialmente la albúmina, para valorar la calcemia total. Se han postulado algunas correcciones en pacientes con hipoalbuminemia, pero no hay una fórmula concreta que se pueda aplicar a enfermos agudos y crónicos. La hipocalcemia puede aparecer por diferentes causas, entre las que encontraremos el déficit de parathormona y la falta de respuesta a ésta. El **hipoparatiroidismo** es una enfermedad poco frecuente; la forma de presentación más habitual es la posquirúrgica como consecuencia de una tiroidectomía o una disección radical por tumoraciones. Otras causas de hipoparatiroidismo son los trastornos genéticos y la hipomagnesia. En los pseudohipoparatiroidismos, las causas más frecuentes suelen ser de tipo genético.

Clínicamente, los pacientes presentan irritabilidad neuromuscular, parestesias, hormigueo en los dedos y tetania espontánea o latente. Este espasmo tónico de la musculatura se puede provocar por la percusión del nervio facial bajo el **cigoma**. También podemos provocar el espasmo del carpo manteniendo la presión de un esfigmomanómetro por encima de la presión sistólica durante tres minutos (signo de Trousseau).

## **3.5. Glándulas suprarrenales**

Las **glándulas suprarrenales** están situadas por encima de los riñones. Son dos glándulas pequeñas de forma piramidal. Presentan dos zonas: la parte externa corresponde a la **corteza suprarrenal** y la parte interna es la **médula suprarrenal**. El origen embrionario de estas dos partes es diferente. Así, la corteza deriva del mesoderma y segrega hormonas esteroideas, mientras que la médula deriva del neuroectoderma y segrega catecolaminas. Estaremos ante una situación similar a la de la hipófisis, una glándula con un doble origen embrionario.

Un aspecto relevante de esta glándula es la existencia de una circulación sanguínea centrípeta que permite que las secreciones de la corteza suprarrenal influyan sobre la síntesis hormonal en la médula. Por su parte, las hormonas medulares también podrán influir sobre la secreción de las hormonas corticales, especialmente aquellas que se sintetizan en las zonas más próximas a la médula. Este hecho permite ver la glándula suprarrenal como una unidad funcional a pesar del doble origen embrionario.



**Figura 19.** Glándulas suprarrenales. Fuente: Rizzo, 2009.

### **3.5.1. Fisiología de la glándula suprarrenal**

Para estudiar la fisiología suprarrenal, dividiremos el subapartado en dos partes, correspondientes a la corteza y a la médula suprarrenal.

#### *Corteza suprarrenal*

La corteza suprarrenal ocupa la mayor parte de la glándula y está organizada en tres zonas o capas, que de fuera a dentro son:

- La **zona glomerulosa**, que sintetiza aldosterona y representa el 15% de la corteza suprarrenal. No puede fabricar cortisol y andrógenos, ya que le falta la enzima 17  $\alpha$ -hidroxilasa.

- La **zona fasciculata**, que es la zona más ancha de la corteza suprarrenal en adultos, representa en torno al 75%. Sintetizará cortisol y andrógenos. Se caracteriza por presentar unas células alargadas y con más lípidos, que se alinean en forma de columnas desde la zona más interna hacia la zona glomerular.
- La **zona reticularis** es la zona más interna en contacto con la médula suprarrenal. También sintetiza cortisol y andrógenos.

Las dos últimas zonas, fascicular y reticular, están directamente controladas por la hipófisis y, en concreto, por la acción de la ACTH. No obstante, la estimulación crónica con ACTH induce la pérdida progresiva de lípidos en las células de la capa fascicular próximas a la capa reticular, haciendo que adopten características más propias de células de la capa reticular. Se ha postulado que la capa fascicular sería la responsable de la liberación de cortisol por la acción aguda de ACTH, mientras que la capa reticular es la responsable de mantener los niveles basales de cortisol o de responder a estimulaciones prolongadas de ACTH. Con respecto a la zona glomerular, su secreción está regulada fundamentalmente por las concentraciones extracelulares de angiotensina y potasio.

### 1) Síntesis de las hormonas de la corteza suprarrenal

Las hormonas producidas por la corteza suprarrenal derivan todas ellas de un mismo esteroide, el colesterol. Aunque entre las hormonas resultantes las diferencias químicas son mínimas, existe una amplia variedad de funciones. Los dos tipos principales de hormonas liberadas por la corteza suprarrenal son los **mineralocorticoides** y los **glucocorticoides**. Además, también se produce una pequeña cantidad de **andrógenos**.

#### Neuroesteroides

Este concepto no sirve para designar un tipo específico de esteroide. Los neuroesteroides son aquellos esteroides que son sintetizados localmente en el sistema nervioso central. También se incluyen en este grupo los metabolitos resultantes de la degradación de esteroides sintetizados fuera del sistema nervioso central. Estas sustancias actúan por mecanismos paracrinos/autocrinos y parece ser que las acciones principales serían modular la acción de los neurotransmisores. La acción de los neuroesteroides sería modificar la excitabilidad neuronal por medio de una acción sobre receptores de membrana, en lugar de actuar sobre receptores intracelulares. Esta acción sería mucho más rápida, ya que no implica cambios en la expresión genética.

Entre los neuroesteroides se incluyen metabolitos de la progesterona. Algunos de estos metabolitos han sido relacionados con la fisiopatología de la denominada melancolía o *blues* posparto. Esta melancolía es un cambio en el estado de ánimo que se produce 24-72 horas después del parto. Se trata de un estado autolimitado.

Para la síntesis de todas estas hormonas, las células suprarrenales utilizan colesterol, que, en su mayor parte, proviene del presente en la fracción de lípidos de baja densidad

(*low-density lipoprotein*, LDL). Desde la sangre, el colesterol penetra en el interior celular gracias a su unión a receptores específicos de membrana localizados en unas invaginaciones especializadas (*coated pits*) y su posterior internalización formando una vesícula de endocitosis. Este paso está regulado por sustancias como la ACTH, que incrementa el número de receptores para LDL. Una vez el colesterol está en el interior de la célula, pasa a las mitocondrias, donde por acción de la enzima colesterol desmolasa se transforma en pregnenolona. Éste es el paso limitante de la síntesis de las hormonas producidas en la corteza suprarrenal, independientemente del tipo de hormona. De hecho, tanto la ACTH como la angiotensina estimulan la conversión de colesterol en pregnenolona. A partir de este punto, se completa la síntesis de la hormona que corresponda, fundamentalmente en dos estructuras celulares, las mitocondrias y el retículo endoplasmático, mediante cambios enzimáticos específicos.

La síntesis de **aldosterona** está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina. La **renina** es una hormona que es segregada por el riñón, concretamente por el aparato yuxtglomerular, situado, como indica su propio nombre, adyacente al glomérulo. La disminución de la actividad en la zona glomerular, arteriola y túbulo proximal, junto con la estimulación de las vías simpáticas activadas por el descenso de la presión arterial, producirá la liberación de renina. Esta sustancia catalizará la transformación del **angiotensinógeno**, sintetizado en el hígado, en angiotensina I. Finalmente, la **angiotensina I** se transforma en angiotensina II gracias a la acción de la enzima convertidora de angiotensina que actúa en el endotelio y en los pulmones. Esta angiotensina II será la responsable de activar la síntesis y liberación de aldosterona por parte de la capa glomerular de la corteza suprarrenal.

Con respecto a los glucocorticoides y los andrógenos, ya se ha comentado con anterioridad que el control de la secreción de las zonas fascicular y reticular se realiza mediante la acción de la hormona hipofisaria ACTH. La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos que se obtiene a partir de un precursor que es el POMC (proopiomelano cortina). Esta sustancia recibe este nombre dado que a partir de su metabolización obtendremos opiáceos endógenos, como la  $\beta$ -endorfina o la met-enkefalina; la hormona melanocitostimulante,  $\alpha$ -MSH y  $\gamma$ -MSH; y la corticotropina, ACTH. Esta hormona se libera por un sistema complejo que incluye la estimulación por los péptidos hipotalámicos CRH y arginina-vasopresina. La CRH estimula la liberación de manera cíclica, con la producción de un pico a primera hora de la mañana y un progresivo descenso a lo largo del día. Este ritmo de secreción de ACTH es independiente de los niveles de cortisol. La presencia de situaciones estresantes, físicas y psíquicas, produce un incremento sobrepuesto a la ritmicidad antes mencionada. Este incremento está producido por la acción de la vasopresina y de la CRH. En esta situación, la administración de dosis elevadas de corticosteroides puede suprimir el incremento de ACTH.



## 2) Acciones de las hormonas adrenocorticales

La aldosterona incrementará la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio en el túbulo renal, incrementando la retención de líquidos y aumentando la presión arterial. Entre las sustancias con actividad mineralocorticoide, además de la aldosterona, podemos destacar la deoxicorticosterona y la corticosterona, pero que se liberan en cantidades muy menores y además tienen menor actividad biológica, y el cortisol, que presenta una muy baja actividad mineralocorticoide pero se libera en grandes cantidades.

El **cortisol** actuará sobre las estructuras superiores mediante un sistema de retroalimentación negativa. Este sistema utiliza dos mecanismos diferentes: un mecanismo de retroacción rápida, que sería sensible al cambio de los niveles de cortisol y otro mecanismo de retroacción lenta, sensible a los niveles absolutos de cortisol. El primer mecanismo por su rapidez probablemente no implicaría cambios nucleares.

El cortisol, una vez liberado en la sangre, se une a la proteína transportadora transcortina o CBG (*corticosteroid-binding globulin*). Esta proteína es sintetizada por el hígado y en condiciones de secreción basal se une al 95-99% de glucocorticoides. También se une a la albúmina, pero con menor afinidad, aunque con más capacidad.

Los glucocorticoides ejercen importantes efectos sobre el organismo, especialmente sobre el metabolismo. Así, en primer lugar, actúan sobre el metabolismo de los carbohidratos estimulando la gluconeogénesis, formación de carbohidratos a partir de proteínas fundamentalmente, y disminuyen la entrada de los carbohidratos en las células. Como resultado, tendremos un incremento en la glucemia. Sobre el metabolismo de las proteínas, el cortisol reduce las reservas de proteínas en casi todo el organismo excepto el hígado. Este efecto está motivado por el descenso de la síntesis proteica y el aumento del catabolismo. Como consecuencia, tendremos un aumento de la concentración de aminoácidos en la sangre. Finalmente, sobre el metabolismo de las grasas, los glucocorticoides favorecen la movilización de las grasas desde el tejido adiposo, aumentando la concentración de ácidos grasos en sangre.

Una acción relevante de los glucocorticoides será en los mecanismos del estrés. Ante una situación estresante, tanto física como psíquica, se produce un incremento en los niveles de ACTH seguido del correspondiente incremento de cortisol. No se conoce con exactitud el papel que tendría el cortisol en esta respuesta. Se ha postulado que el efecto movilizador de aminoácidos y grasas puede permitir la obtención rápida de energía, pero también la síntesis de nuevas proteínas necesarias para responder a la situación estresante.

Una acción de los glucocorticoides que a menudo es utilizada en farmacología es la antiinflamatoria. El cortisol ejerce dos acciones antiinflamatorias básicas: bloquea las fases iniciales de la inflamación y acelera la resolución de la inflamación.

Además del cortisol, que representa el 95% de la actividad glucocorticoidea, también encontramos otros compuestos con esta actividad. El principal es la corticosterona, que representa el 4% del total de la actividad de los glucocorticoides en los humanos, pero que

es el glucocorticoide más importante en otras especies. Entre los compuestos sintéticos con actividad glucocorticoidea, podemos destacar de menor a mayor potencia: la cortisona, con un efecto parecido al cortisol, la prednisona, la metilprednisona y la dexametasona, con una potencia treinta veces superior al cortisol.

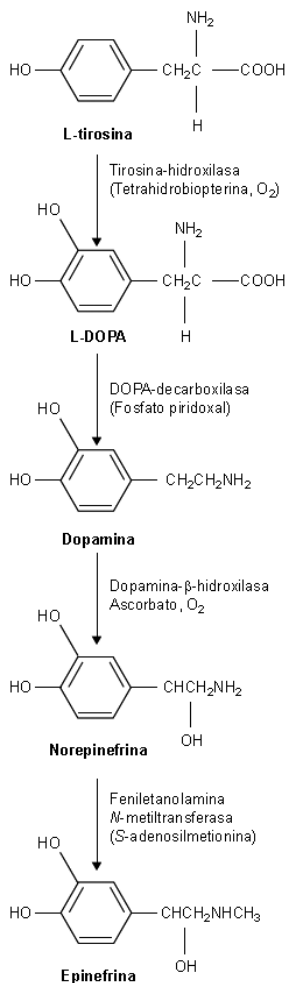
Finalmente, cabe indicar que la utilización de glucocorticoides ha sido asociada con efectos psiquiátricos adversos, tales como euforia, labilidad emocional, crisis de pánico, psicosis y delirio. Estos efectos pueden suceder incluso en bajas dosis e independientemente de la vía de administración. Este hecho provoca que antes de administrar glucocorticoides se deba evaluar el historial de trastornos psicológicos de los pacientes.

El último tipo de hormona liberada por la glándula suprarrenal son los andrógenos. La liberación de estos andrógenos es especialmente importante durante la etapa fetal, pero en el adulto presentan una acción androgénica débil. Antes del comienzo de la pubertad, se produce un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales que interviene en la aparición de las características sexuales secundarias. Esta activación de la secreción de andrógenos se conoce con el nombre de **adrenarquía**. Los principales andrógenos liberados por la corteza suprarrenal son la **dehidroepiandrosterona (DHA)** y la **androstenediona**.

### *Médula suprarrenal*

La médula suprarrenal constituye aproximadamente el 15% del total de las glándulas suprarrenales. Presenta células cromafines que derivan de la **simpatogonia**, que es también el origen de las células del ganglio simpático. Las células cromafines contienen en su interior gran cantidad de vesículas con una apariencia similar a los gránulos secretores presentes en las células simpáticas. En el interior de estas vesículas, podemos encontrar catecolaminas, adrenalina y noradrenalina. Además, también podemos encontrar proteínas, lípidos, ATP y neuropéptidos.

La síntesis de las catecolaminas se realiza por medio de una cadena enzimática. El primer paso de esta cadena es la transformación del aminoácido tirosina en DOPA catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa. Esta primera reacción es el paso limitante de la cadena enzimática. La DOPA es transformada en dopamina por la acción de la enzima dopa decarboxilasa. A partir de este punto, la catecolamina penetra en las vesículas transformándose en noradrenalina por acción de la enzima dopamino- $\beta$ -hidroxilasa presente en la membrana vesicular. La noradrenalina queda almacenada en las vesículas liberándose por exocitosis o difunden al citoplasma celular, donde se transforma en adrenalina por acción de la enzima feniletanolamina-n-metiltransferasa (PNMT). La adrenalina sintetizada penetra en la vesícula, sale al exterior celular o es catabolizada. La proporción entre catecolaminas en la médula suprarrenal varía en función de la especie. En los humanos, esta proporción es de aproximadamente un 80% de adrenalina y un 20% de noradrenalina.



**Figura 20.** Síntesis de las catecolaminas. Fuente: Siegel, 2006.

El control de la síntesis de la adrenalina en la médula suprarrenal depende, entre otros aspectos, de las vías nerviosas simpáticas y de la vascularización. La acetilcolina, liberada por neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático, actúa sobre receptores nicotínicos. Éstos activarán la síntesis de la enzima tirosina hidroxilasa, paso limitante de la cadena enzimática. La enzima PNMT, que cataliza el paso de noradrenalina a adrenalina, es inducida por el cortisol, que llega a la médula gracias a la circulación centrípeta. La secreción de la adrenalina también se produce por la acción de la acetilcolina. Una vez liberada, la adrenalina se une a la albúmina o a proteínas parecidas.

La noradrenalina y la adrenalina tienen acciones similares, vasoconstricción, taquicardia, dilatación pupilar, inhibición del tubo gastrointestinal. En general, la respuesta prepara el organismo para una situación de alerta. Las catecolaminas divergen en la potencia de algunos de los efectos, como, por ejemplo, un efecto mayor de la adrenalina en el corazón y sobre el metabolismo tisular, mientras que la noradrenalina presenta un mayor efecto vascular.

### 3.5.2. *Patología de la glándula suprarrenal*

En este subapartado sólo trataremos aquellas patologías más relevantes. Lo dividiremos en diferentes puntos en función de si la patología afecta a la médula o a la corteza y, en este último caso, en función de la zona afectada.

#### Patologías de la corteza suprarrenal

##### 1) *Insuficiencia adrenocortical*

La mayor parte de las insuficiencias adrenocorticales son de origen primario, denominadas enfermedad de **Addison**. Esta enfermedad, como casi todas las endocrinas, tiene un inicio lento, progresivo, insidioso. La mayor parte de los casos de enfermedad de Addison se desarrollan como consecuencia de un trastorno autoinmune, el resto se debe a procesos que han destruido la glándula, como tumores, hemorragias, infecciones, etc. La enfermedad de Addison se presenta con una incidencia de un caso cada 25.000 habitantes y, a diferencia de otros trastornos endocrinos, presenta una distribución similar por sexos. En situaciones extremas, la falta de aldosterona puede llegar a suponer la muerte del paciente. No obstante, la sintomatología clínica depende del grado de afectación hormonal.

En general, para describir la sintomatología podemos recurrir a la descripción inicial de Addison realizada en el año 1855 y que decía: "general languor and debility, feebleness of the heart's action, irritability of the stomach, and a peculiar change of the color of the skin" (languidez general y debilidad, debilidad de la acción del corazón, irritabilidad del estómago, y un cambio peculiar del color de la piel). Estos síntomas se explican por las alteraciones hormonales presentes en estos pacientes. Así, el déficit de aldosterona supondrá una pérdida de Na<sup>+</sup> por la orina y una disminución de las pérdidas de K<sup>+</sup>. Las pérdidas de Na<sup>+</sup> nos traerán poliuria, deshidratación, hipotensión y acidosis. Las alteraciones de los glucocorticoides implicarán cambios en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas que llevarán a una hipoglucemia y debilidad generalizada. La deshidratación con la debilidad de la musculatura cardíaca supondrá una reducción del gasto cardíaco que puede llegar a producir un colapso circulatorio. En el caso de la insuficiencia primaria, los bajos niveles de cortisol provocarán un aumento de la actividad hipofisaria para intentar compensar este déficit. El incremento de la actividad hipofisaria producirá un aumento de  $\beta$ -

lipotropina y de hormonas melanocitostimulantes que provocarán hiperpigmentación cutánea y de las mucosas.

La afectación conductual de estos pacientes está muy presente por el letargo, el cansancio y la anorexia que presentan. Los enfermos de Addison también presentan a menudo cuadros depresivos y alteraciones del sueño.

## 2) *Hipercortisolemia (síndrome de Cushing)*

El **síndrome de Cushing** se caracteriza por la producción excesiva de glucocorticoides. Esta producción excesiva puede ser ACTH-dependiente o ACTH-independiente. En el primer caso, tendremos fundamentalmente los adenomas hipofisarios o enfermedad de Cushing y la producción ectópica de ACTH por tumoraciones no hipofisarias. En los dos casos, la producción excesiva de ACTH conducirá a una estimulación continuada de la corteza suprarrenal y un exceso de producción de glucocorticoides. Los síndromes de Cushing ACTH-independiente afectan fundamentalmente a la glándula adrenal, ya sea por hiperplasia o por tumoración, o son producto de la administración exógena de glucocorticoides.

### **Test de supresión con dexametasona**

Para diagnosticar el síndrome de Cushing, se utiliza la prueba de supresión con dexametasona. Esta prueba consiste en la administración de un miligramo de este glucocorticoide sintético durante la noche (23:00 h) y se analiza el descenso en la producción de cortisol. Los valores por la mañana (8:00 h) han de ser inferiores a 1,8 µg/dL (50 nmol/L). Hace unos años, se consideraba como valor de corte 5 µg/dL, pero daba lugar a muchos falsos negativos.

Esta prueba ha sido ampliamente utilizada en estudios de psicopatología, especialmente en pacientes con depresión endógena, y se han vinculado los resultados a aspectos como el pronóstico de la enfermedad. También se ha estudiado la respuesta a esta prueba en los pacientes con síndrome de estrés postraumático. Estos pacientes parecen presentar una mayor supresión. De hecho, se han utilizado dosis menores de dexametasona (0,5 mg) para provocar la supresión de los niveles de cortisol en estos pacientes.

En los últimos años se están llevando a cabo varios estudios que combinan la prueba de supresión con dexametasona con la prueba de estimulación con CRH.

De entre todas las posibles causas, la más frecuente es el adenoma hipofisario o **enfermedad de Cushing**. Este trastorno tiene una mayor incidencia en mujeres y habitualmente se diagnostica entre los 20 y 40 años.

El síndrome de Cushing es probablemente una de las endocrinopatías con una sintomatología más florida. Una de los síntomas más comunes, y que suele ser de los primeros en manifestarse, es el aumento de peso y la obesidad. Esta obesidad se caracteriza por ser de tipo central y afecta fundamentalmente al abdomen y a la cara, dando lugar a la "cara

de luna llena". También aparece acumulación de grasas en el cuello, especialmente en las zonas supraclaviculares y dorsocervical. En esta última localización, dará lugar a lo que denominamos "joroba de búfalo". Llama la atención que estos pacientes suelen presentar unas extremidades relativamente delgadas. Otro conjunto de síntomas importantes y fácilmente visibles son los que afectan a la piel. Es característica la plétora facial, el hirsutismo, el acné o las estrías cutáneas. Estas últimas se producen como consecuencia de la pérdida de tejido conectivo, tienen una coloración rojo-púrpura y son más anchas que las estrías gestacionales o por incremento de peso. Otros síntomas son la hipertensión, con presiones diastólicas por encima de 100 mm de Hg, disfunciones gonadales, con trastornos menstruales o impotencia, alteraciones metabólicas, intolerancia a la glucosa e hiperlipemias.

Un aspecto relevante es la presencia de sintomatología conductual y psicopatológica en la mayoría de los pacientes. Estos pacientes suelen presentar labilidad emocional, irritabilidad, pérdida de la capacidad de concentración. La **hipercortisolemia** presente en la enfermedad de Cushing se asocia con alteraciones de la memoria y atrofia hipocampal. Estos déficits son, al menos parcialmente, revertidos después de la reducción de la hipercortisolemia.

Tampoco es infrecuente la euforia y, en algunos casos, la aparición de cuadros maníacos. En algunos pacientes se observa la aparición de sintomatología psiquiátrica grave con depresiones severas, psicosis, ilusiones o alucinaciones, paranoia y tendencias suicidas.

### 3) *Hiperaldosteronismo*

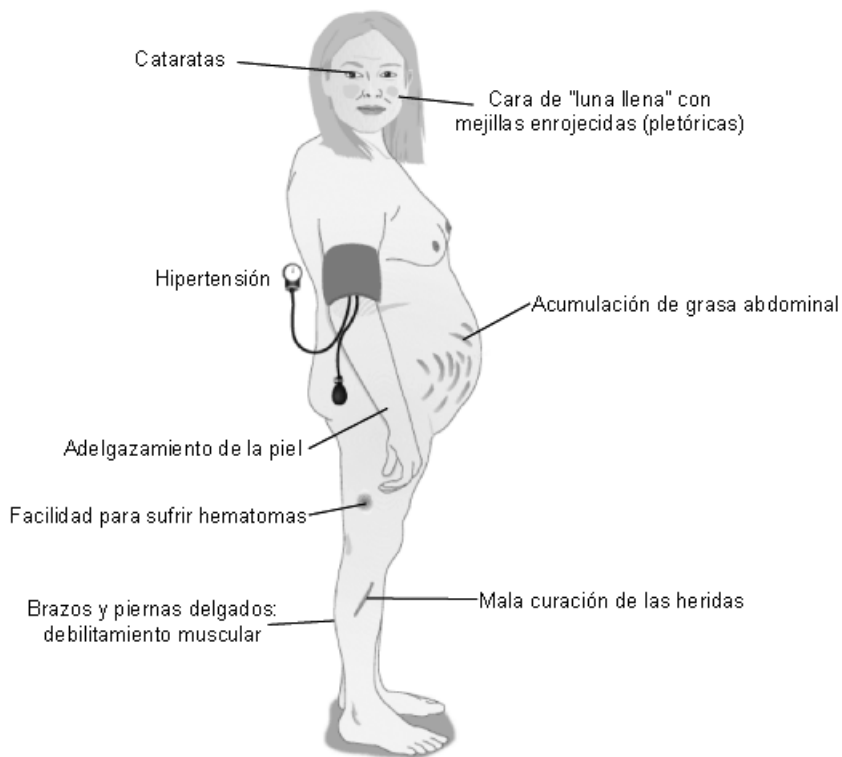
El exceso de aldosterona puede ser provocado por la alteración de la glándula suprarrenal, primario o **síndrome de Conn**, o por acción de estímulos externos a la glándula suprarrenal, secundario. En el hiperaldosteronismo primario, las causas más habituales son los adenomas y las hiperplasias bilaterales. Alteraciones en la arteria renal y tratamientos con diuréticos pueden provocar hiperaldosteronismo secundario.

El **hiperaldoesteronismo** es una enfermedad que en muchos casos no manifiesta una clínica clara. Por este motivo, históricamente se ha infradiagnosticado. Actualmente, se habla de prevalencias del 5-13% en los pacientes con hipertensión. La clínica más habitual que presentan estos pacientes es la presencia de hipertensión, debida a la excesiva retención de Na<sup>+</sup> y líquidos por los riñones; hipocalemia, por la excesiva pérdida de K<sup>+</sup> por la orina y alcalosis metabólica, por la excreción urinaria de H<sup>+</sup>.

La hipocalemia provoca la aparición de diferentes síntomas como debilidad muscular, calambres, dolores de cabeza, palpitaciones, poliuria, polidipsia, nocturia.

### 4) *Hiperactividad androgénica suprarrenal*

El exceso de producción de andrógenos suprarrenales puede provocar diferentes cuadros clínicos. Ya se ha comentado con anterioridad que la actividad androgénica normal



**Figura 21.** Síntomas del síndrome de Cushing. Fuente: Kibble y Halsey, 2009.

de la glándula suprarrenal es poco importante, especialmente si se compara con la actividad testicular. Por este motivo, los cuadros clínicos que manifiestan unos efectos más importantes afectan a etapas tempranas de la vida o a mujeres.

En el primer grupo, podemos incluir varias alteraciones congénitas de los sistemas enzimáticos implicados en las vías de síntesis de las hormonas de la glándula suprarrenal que darán lugar a la **hiperplasia suprarrenal congénita**. La alteración más frecuente es la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa. Esta enzima es necesaria para transformar la 17  $\alpha$ -progesterona en 11-desoxicortisol. Este hecho provoca que no se pueda sintetizar cortisol. Ante la hipocortisolemia, la hipófisis liberará ACTH, que actuará estimulando las vías sintéticas hormonales de la glándula suprarrenal provocando el incremento de la secreción de andrógenos y la falta de cortisol y aldosterona. Se han descrito diferentes formas clínicas de este trastorno; en general, cuando afectan al sexo femenino pueden producir una virilización o la aparición de genitales ambiguos, mientras que en el sexo masculino no producen alteraciones en los genitales, en todo caso puede aparecer una pubertad precoz.

En el caso de afectaciones en personas adultas, el exceso de andrógenos suprarrenales podrá producir clínica en las mujeres. La sintomatología más frecuente será el **hirsutismo**, pero también pueden aparecer otros signos y síntomas como calvicie, acné, cambios en la voz, hipertrofia del clítoris o disminución de los pechos.

### *Patologías de la médula adrenal*

El **feocromocitoma** es un tumor secretor de catecolaminas. La prevalencia de estos tumores es baja, entre el 0,1 y el 0,6% en los pacientes con hipertensión. No obstante, es importante su diagnóstico, ya que su tratamiento permite curar la hipertensión, evitar la aparición de crisis paroxismales y detectar aquellos casos de tumores malignos. Estos tumores se presentan con porcentajes similares en ambos sexos, especialmente entre los 20 y los 50 años.

Clínicamente, podemos tener desde presentaciones asintomáticas hasta cuadros caracterizados por los efectos del exceso de catecolaminas. Entre estos síntomas encontraremos la hipertensión, que puede ser sostenida o paroxismal. Otros síntomas serán ansiedad y miedo a morir, disnea, taquicardia, náusea, vómitos, palidez, temblor, etc. Dado que la duración de una crisis en estos pacientes es de 15-20 minutos, habrá que descartar la presencia de este trastorno en pacientes con trastornos ansiosos.

## **3.6. Gónadas**

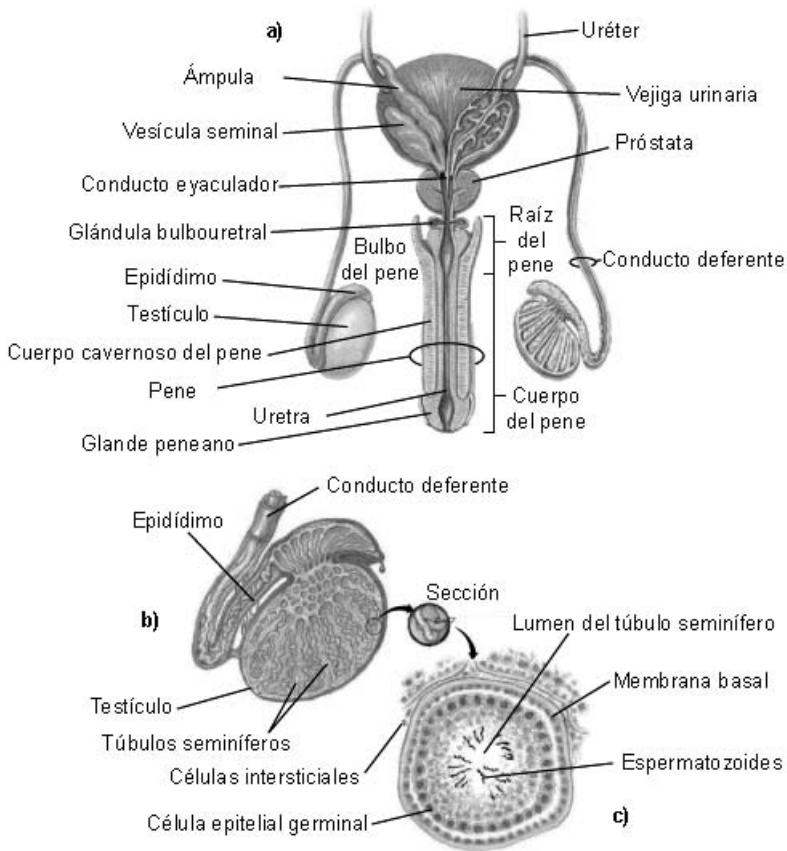
Las **gónadas** son glándulas sexuales productoras de **gametos** que sintetizan hormonas sexuales. La gónada del sexo masculino será el testículo, que producirá espermatozoides y sintetizará hormonas sexuales masculinas o andrógenos, fundamentalmente **testosterona** y, en menor grado, la dihidrotestosterona (DHT) y la androstenediona. La gónada del sexo femenino es el ovario, que producirá óvulos y sintetizará las hormonas femeninas, estrógenos y progestágenos.

En este apartado analizaremos exclusivamente los aspectos relacionados con las hormonas gonadales. Para alcanzar este objetivo, repasaremos en primer lugar la gónada masculina y posteriormente la femenina.

### **3.6.1. Gónada masculina: testículo**

El testículo está compuesto por **túbulos seminíferos** en los que se produce el espermatozoide. Este espermatozoide se dirige hacia el epidídimo y de éste hacia el **vaso deferente** y la **próstata**. Entre los túbulos seminíferos, está el tejido intersticial, donde están las células intersticiales o de Leydig, que serán las encargadas de sintetizar los andrógenos.





**Figura 22.** Esquema del aparato reproductor masculino.

a) Visión posterior; b) sección sagital del testículo; c) sección de un túbulo seminífero.

Fuente: Shier, Butler et al., 2002.

### *Fisiología endocrina del testículo*

Los andrógenos son compuestos esteroideos que se sintetizan a partir del colesterol o del acetil coenzima A. La síntesis de los andrógenos está regulada por el hipotálamo y la hipófisis. El hipotálamo liberará un péptido estimulador de las gonadotrofinas (GnRH). Este péptido está constituido por 10 aminoácidos y es sintetizado por células que tienen sus cuerpos celulares en el núcleo arqueado del hipotálamo. La acción de esta hormona se realiza sobre la hipófisis estimulando la liberación de las gonadotrofinas, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Estas gonadotrofinas actuarán sobre la gónada, en este caso el testículo. En el sexo masculino, la hormona luteinizante es el principal estímulo para la secreción de testosterona por los testículos. Algunos autores prefieren utilizar el término de *hormona estimulante* de las células intersticiales (*inters-*

*titial cell stimulating hormone*; ICSH) en lugar del de hormona luteinizante. Con respecto a la hormona foliculoestimulante, principalmente estimula la espermatogénesis. Las dos gonadotrofinas son sintetizadas por gonadotropos de la adenohipófisis. Ambas hormonas son glicoproteínas.

La secreción de la GnRH es pulsátil con picos cada 1-3 horas. La secreción de la LH está íntimamente unida a la de la GnRH, mientras que la FSH presenta fluctuaciones menores con cada ciclo. Dada esta relación más directa entre la GnRH y la LH, algunos autores han propuesto denominar a la GnRH con el nombre de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH).

La síntesis de testosterona está directamente vinculada a los niveles de LH. La testosterona liberada en los testículos inhibirá la liberación de la LH en la hipófisis y, fundamentalmente, de la GnRH del hipotálamo mediante un mecanismo de retroacción negativa. Los niveles de FSH también se verán afectados de manera indirecta al inhibirse la GnRH. No obstante, la FSH se ve más afectada por la acción de la **inhibina**. Ésta es una hormona glicoproteica que ha sido aislada en las células de Sertoli. Estas células presentan receptores de membrana para FSH. La acción de FSH sobre estos receptores y la de la testosterona, que difunde desde el espacio intersticial, es estimular la espermatogénesis.

La testosterona liberada es responsable de múltiples acciones, fundamentalmente del desarrollo de las características masculinas. Estas acciones se realizan a lo largo de toda la vida, pero las concentraciones varían, lo que provoca la existencia de períodos especialmente sensibles. Uno de estos períodos es el período perinatal. A lo largo de este período, la testosterona intervendrá en el desarrollo de las características corporales masculinas, formación del escroto y del pene, de la glándula prostática, la vesícula seminal y el conducto genital masculino. También intervendrá en la aparición de otros dimorfismos sexuales, incluyendo en el cerebro.

En el período puberal, la testosterona actuará en el desarrollo de las características sexuales secundarias, la distribución de la pilosidad corporal, los cambios de la voz, la distribución de la grasa corporal y el desarrollo muscular. También estimula el crecimiento del aparato genital.

Los niveles de testosterona decrecen con la edad de manera progresiva. Este efecto no es tan repentino como en el climaterio femenino, pero también da lugar a cambios corporales y psíquicos.

### *Alteraciones endocrinas de la gónada masculina*

Los trastornos testiculares pueden afectar tanto a la función endocrina como a la producción de células germinales. Entre las principales alteraciones vinculadas al ámbito endocrino tendremos el déficit de andrógenos y la ginecomastia.

#### *1) Déficit de andrógenos*

El déficit de andrógenos puede producirse por tres tipos de alteraciones:

- **Alteraciones del testículo (hipogonadismo primario o testicular):** aparece en patologías como el síndrome de Klinefelter o como consecuencia de radiaciones, traumatismos, quimioterapia, etc.
- **Alteración hipofisaria o hipotalámica (hipogonadismo secundario):** puede estar causada por tumores, cirugía, traumatismos, abuso de sustancias como el alcohol y otras drogas.
- **Alteración en la sensibilidad de los receptores (insensibilidad a los andrógenos).**

La sintomatología de estos trastornos dependerá del grado de afectación y de la edad de inicio. Si la alteración se produce antes del desarrollo puberal, los efectos serán mucho más graves, ya que puede no aparecer o retrasarse la pubertad. Si la alteración aparece después de la pubertad, los síntomas más habituales son la reducción de la actividad y del deseo sexual, la disminución de las erecciones, la caída del pelo corporal, la infertilidad, la disminución de la masa muscular, disminución de los testículos, los sofocos, la sudoración, el aumento de los pechos y los síntomas psicológicos como la anergia, la tristeza, la depresión, las alteraciones del sueño, la pérdida de concentración y de la memoria.

Un aspecto que diferencia el hipogonadismo primario del secundario son los niveles de las hormonas hipofisarias. Por este motivo, también se denomina hipogonadismo hipergonadotrófico al primario e hipogonadismo hipogonadotrófico al secundario, ya que en el primer caso las gonadotropinas hipofisarias estarán elevadas mientras que en el segundo no.

## 2) *Ginecomastia*

La ginecomastia hace referencia al crecimiento de la glándula mamaria masculina debido a una proliferación benigna del tejido glandular. La ginecomastia suele producirse como consecuencia de un desequilibrio entre la acción de estrógenos y andrógenos. Las causas pueden deberse tanto a un exceso de estrógenos como a un déficit de andrógenos.

En los hombres, la producción de estrógenos se realiza mayoritariamente a partir de la transformación de los andrógenos. Esta transformación está catalizada por la aromataasa, que incrementa su actividad en los tejidos con la edad y la obesidad, además de en situaciones patológicas.

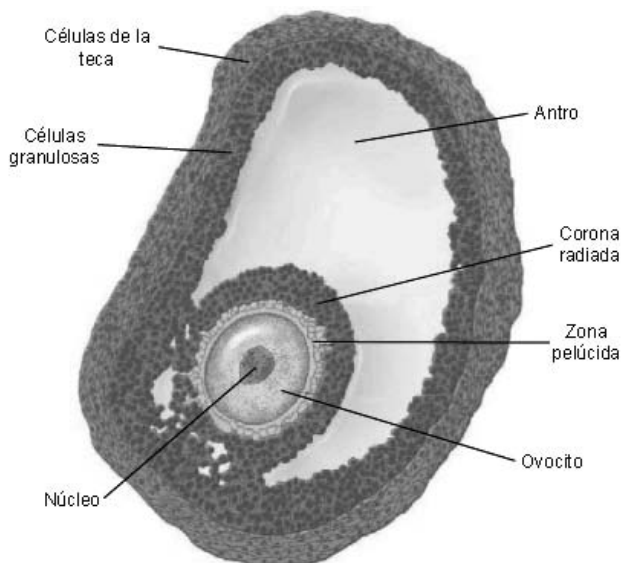
### 3.6.2. *Gónada femenina: ovario*

Los ovarios son un par de glándulas situadas a cada lado de la pelvis. Están constituidos por tres regiones estructuralmente bien definidas: la corteza exterior, la médula central y el hilio. El hilio es donde el ovario se une al mesovario, que es un pliegue peritoneal que fija el ovario a la pared abdominal. A través de esta zona penetrarán los vasos sanguíneos y los nervios en el ovario.

La capa externa de cada ovario presenta los folículos, que están compuestos por un ovocito rodeado por células que lo alimentan y protegen durante la ovogénesis. En el nacimiento, cada ovocito está rodeado por una única capa de células de la granulosa formando el folículo primordial. Durante la infancia, las células de la granulosa alimentan y estimulan la maduración del ovocito que inicia la meiosis.

Después de la pubertad, por acción de las gonadotropinas, el ovario y los folículos contenidos en ellos empezarán a crecer. Los folículos se transformarán en folículos primarios. En los primeros días de cada ciclo, se produce el crecimiento de la **granulosa** de un pequeño grupo de folículos y, posteriormente, se forma en estos folículos un segundo conjunto de células que serán las de la teca. La **teca** se dividirá en dos capas, la teca interna y la teca externa. Las células de la primera capa se modificarán y segregarán estrógenos y progestágenos. La capa externa desarrollará un importante tejido vascular.

Días después, las células de la granulosa empezarán a segregar el fluido folicular con un elevado contenido de estrógenos. En una primera fase, este fluido permanecerá en el espacio intercelular, pero posteriormente se irá juntando y dará lugar al **antrum**. A partir de este momento, se produce un fuerte crecimiento. Después de una semana más o menos, sólo continúa creciendo uno de los folículos, mientras los otros que se habían activado sufren una involución. El folículo que continúa creciendo recibe el nombre de folículo maduro y será el que dé lugar a la ovulación. Una vez producida la ovulación, las células restantes de la granulosa y de la teca interna se transforman en células luteínicas. En el caso de que no haya gestación, el cuerpo lúteo se atrofia convirtiéndose en un tejido fibroso que es el cuerpo *albicans*.



**Figura 23.** Esquema de un folículo maduro. Fuente: Shier, Butler et al., 2002.

## *Fisiología*

La gónada femenina, igual que la masculina, forma parte del eje hipotálamohipófiso-gonadal. Las hormonas hipotalámicas e hipofisarias y su funcionamiento son iguales que lo comentado con anterioridad para la gónada masculina. Es decir, un péptido hipotalámico, GnRH, que actúa sobre la hipófisis estimulando la liberación de las gonadotropinas, FSH y LH. La acción del péptido hipotalámico es más importante sobre la liberación de LH que FSH. Asimismo, las características rítmicas comentadas en el apartado anterior son válidas para el sexo femenino.

La gónada femenina sintetiza y libera estrógenos y progestágenos. Estas hormonas se liberan en respuesta a las gonadotropinas pero, a diferencia de lo que sucedía en el sexo masculino, la secreción de estas hormonas no establece una relación fija con las gonadotropinas, sino que se modifica en función del momento del ciclo menstrual.

El ciclo menstrual es un patrón rítmico de variaciones en el aparato reproductor femenino durante la vida fértil y está influenciado por cambios hormonales. El ciclo menstrual tiene una duración media de 28 días y empieza con la menstruación. Habitualmente, se divide en dos períodos de 14 días cada uno; el primero corresponde al período folicular y el segundo al período lúteo. El día 14 se considera el día de la ovulación. A lo largo del período folicular, el organismo se prepara para una posible gestación, se produce la maduración del óvulo y la proliferación del epitelio uterino. En la fase lútea, el organismo establece los mecanismos para asegurar el inicio de la gestación en el caso de fertilización del óvulo. En el caso de que no haya fertilización del óvulo, se vuelve a reiniciar el proceso, hecho éste que implica la eliminación del epitelio uterino acompañado de la sangre producida por la rotura de los vasos sanguíneos que aportaban el oxígeno y los nutrientes a este epitelio.

Los cambios ováricos dependen de la actividad de las gonadotropinas. En las niñas, los niveles de gonadotropinas son mínimos y por este motivo no se producen cambios relevantes en el ovario. Conforme nos acercamos a la etapa puberal, aumenta la secreción de las gonadotropinas, primero con un patrón nocturno y, posteriormente, se generaliza a todo el día. Este incremento permite que se inicie la menstruación en torno a los 11-14 años. La menarquía corresponde a la primera menstruación.

Los dos tipos hormonales pertenecen a las hormonas esteroideas, por lo tanto derivan fundamentalmente del colesterol. La principal hormona de los progestágenos es la progesterona, aunque también se segregan pequeñas cantidades de  $17\ \alpha$ -hidroxiprogesterona. Entre los estrógenos, la principal hormona es el **estradiol** y en menor cantidad el **estriol** y el **estrona**.

La síntesis de estas hormonas se producirá en primer lugar los progestágenos, posteriormente los andrógenos y finalmente los estrógenos. En la fase folicular, las células de la granulosa se encargarán de fabricar estrógenos. Durante la fase lútea, las células del cuerpo lúteo sintetizarán fundamentalmente progestágenos.

Como hemos comentado con anterioridad, las relaciones entre las hormonas del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal varían a lo largo del ciclo menstrual. Al inicio del ciclo

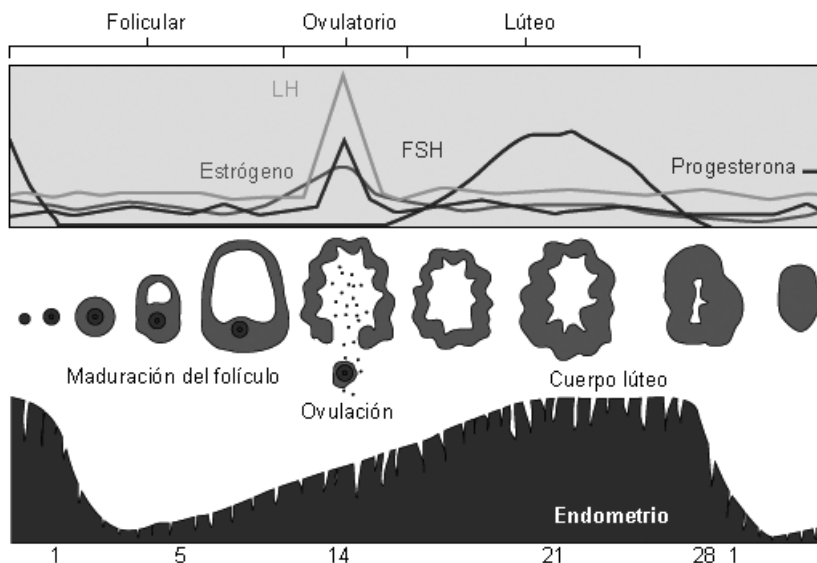
menstrual, encontraremos que la FSH estimulará el crecimiento folicular. Como consecuencia de este crecimiento, se liberarán estrógenos. Los estrógenos estimularán la presencia de receptores para FSH en las células de la granulosa, que se convertirán en más sensibles a la acción de la FSH. Nos encontramos ante un mecanismo de retroacción positiva. La FSH y los estrógenos estimularán la aparición de receptores para LH en las células de la granulosa. Ello hará que la acción conjunta de las dos gonadotropinas estimule todavía más el foliculo. La LH, junto con los estrógenos, estimularán la proliferación y la secreción de las células de la teca interna. Todas estas acciones supondrán el fuerte crecimiento folicular y la liberación de grandes cantidades de estrógenos. En este punto, los estrógenos inhibirán la liberación de FSH. La retroacción positiva de antes se transforma en retroacción negativa. Un par de días antes de la ovulación, empiezan a aumentar los niveles de LH y FSH por razones no establecidas claramente y se produce un pico de las gonadotropinas aproximadamente unas 16 horas antes de la ovulación. Aunque la FSH y la LH actúan sinérgicamente, parece ser que la LH es totalmente necesaria para la ovulación. La LH producirá la transformación de las células de la granulosa y de la teca en células productoras de progesterona.

Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo liberará grandes cantidades de progesterona y estrógenos. Estas dos sustancias, pero especialmente los estrógenos, inhibirán la liberación de las gonadotropinas por parte de la hipófisis. Además, las células lúteas también liberan la inhibina, que igual que en el sexo masculino inhibe fundamentalmente la FSH. En el caso de que no haya fertilización, se produce una involución del cuerpo lúteo y disminuye la síntesis de las hormonas producidas por esta estructura. Este hecho permite que se incrementen los niveles de las gonadotropinas al desaparecer la inhibición que llevaban a cabo estas hormonas, empezando un nuevo ciclo.

De manera paralela a lo que sucedía con la testosterona, las hormonas gonadales femeninas también ejercen gran cantidad de acciones que dependen del momento del ciclo vital del individuo. En las primeras etapas de vida, los estrógenos son los encargados del desarrollo de las estructuras implicadas en la reproducción. También actuarán en otras estructuras como el esqueleto o la piel. La progesterona actuará fundamentalmente sobre las estructuras reproductoras para, como dice su nombre, favorecer la gestación.

### *Patología*

En el sexo femenino, también hemos de hacer la diferenciación entre la aparición de la patología antes o después de la pubertad. En la etapa prepuberal, nos podemos encontrar con la aparición de una pubertad precoz como consecuencia de un aumento en la secreción de gonadotropinas. En otros casos, puede aparecer una pseudopubertad precoz debido a un incremento en la secreción de estrógenos. En este último caso, veremos que los estrógenos producirán el desarrollo puberal, pero no habrá menstruaciones dado que no habrá alteraciones de las gonadotropinas. La ausencia de ovarios o la falta de funcionalismo antes de la pubertad dará lugar a un eunuquismo femenino caracterizado por órganos



**Figura 24.** Cambios hormonales, ováricos y uterinos a lo largo del ciclo menstrual.

sexuales infantiles y ausencia de desarrollo de las características sexuales secundarias. También en estas pacientes se observa una elevada talla como consecuencia de un prolongado crecimiento al no cerrarse los cartílagos de crecimiento.

En las mujeres pospuberales, es poco frecuente la aparición de hipergonadismos. Los tumores de la granulosa serían algunos de los trastornos que pueden provocar este hipergonadismo. Muchas veces, en estos pacientes, la única sintomatología que se observa es el sangrado endometrial irregular. Los hipogonadismos que se observan en mujeres en edad fértil producen alteraciones en la menstruación, especialmente su ausencia, y consecuentemente la infertilidad.

La amenorrea puede ser primaria o secundaria en función de si ha aparecido la menarquia o no. Existen varias causas que pueden provocar la aparición de este síntoma. En primer lugar, existirán las amenorreas de origen hipotalámico. En este grupo de etiologías podemos incluir trastornos como los tumores hipofisarios, traumatismos, irradiaciones, infecciones cerebrales, pero también la existencia de situaciones estresantes, la dieta, el ejercicio físico intenso o la ingesta de sustancias como antagonistas dopaminérgicos u opiáceos. Dentro de este grupo, también deberemos incluir la amenorrea presente en las pacientes con anorexia nerviosa. Las pacientes con anorexia nerviosa presentan un patrón prepuberal de secreción de las gonadotropinas. Estas pacientes, además de las alteraciones del eje gonadal, también presentan alteraciones en otros sistemas hormonales, como el tiroides, suprarrenal, somatotrofinérgico y la hormona antidiurética.

Un segundo tipo de causa de amenorrea sería la presencia de un exceso de andrógenos. En este caso, además de la amenorrea, pueden aparecer otros síntomas como el hirsutismo y la virilización. El exceso de producción de andrógenos, como ya hemos citado con anterioridad, puede estar causado por alteraciones suprarrenales, pero también hay alteraciones ováricas que pueden provocar este exceso. Entre las principales causas ováricas estaría la presencia de tumores y el síndrome ovárico poliquístico. Las mujeres que presentan este último síndrome suelen presentar elevadas concentraciones de LH, mientras que las concentraciones de FSH son normales o bajas. Este hecho se debe a un incremento en la sensibilidad hipofisaria a la GnRH.

Finalmente, también son causa de amenorrea varias enfermedades crónicas o un fallo prematuro de la función ovárica. Entendemos por fallo prematuro de la función ovárica cuando en una mujer joven, menor de 40 años, aparece amenorrea, oligorrea u otras anomalías menstruales acompañadas de elevados niveles de FSH en dos o más ocasiones. Las causas de este trastorno suelen ser genéticas o autoinmunes.

### 3.7. Páncreas endocrino

El páncreas está formado por dos estructuras diferentes:

- **Páncreas exocrino:** es una glándula exocrina formada por acinos interconectados por canalículos que aporta enzimas lipolíticas, proteolíticas y glucolíticas a la luz intestinal que favorecerán la absorción de los nutrientes.
- **Páncreas endocrino:** es una glándula endocrina formada por estructuras no conectadas con el medio externo, conocidas con el nombre de **islotos de Langerhans**, y que sintetiza y libera **insulina** y **glucagón** fundamentalmente, pero también otras hormonas como la somatostatina y el polipéptido pancreático.

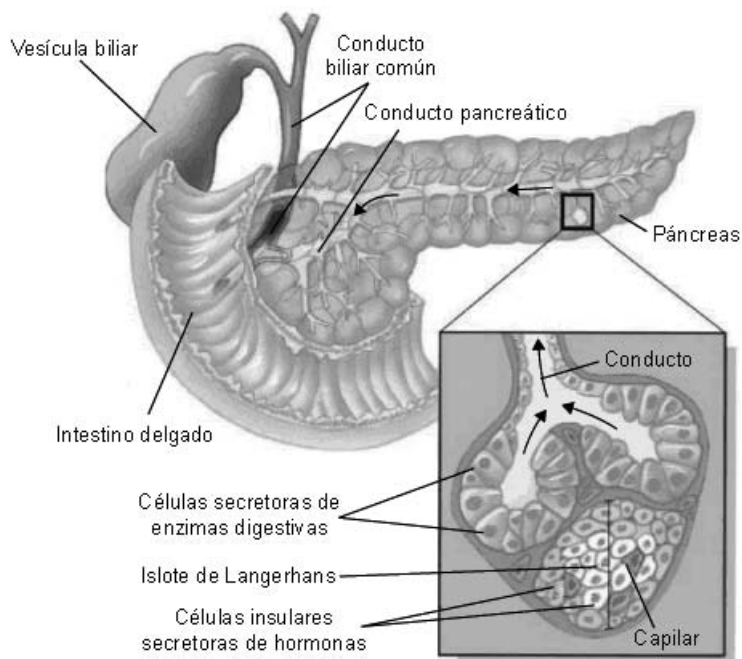
El páncreas está situado bajo el estómago y enmarcado por el duodeno. Del total de la masa pancreática, sólo un pequeño porcentaje corresponde al páncreas endocrino.

En los islotes pancreáticos se han descrito cuatro tipos celulares con diferentes localizaciones y secreciones:

- **Células A o  $\alpha$ :** sintetizan glucagón y otros productos relacionados como el proglucagón o los péptidos similares al glucagón (*glucagon-like peptide*; GLP-1 y GLP-2). Están localizadas en la periferia de los islotes de Langerhans.
- **Células B o  $\beta$ :** son las más numerosas. Sintetizan insulina, pero también péptido C, proinsulina, amilina y GABA ( *$\gamma$ -aminobutyric acid*). Están localizadas en la zona central de los islotes de Langerhans.
- **Células D o  $\delta$ :** sintetizan somatostatina.
- **Células PP o F:** sintetizan el polipéptido pancreático. Están fundamentalmente localizadas en la parte posterior de la cabeza del páncreas. Esta zona presenta un ori-



gen embrionario diferente al resto del páncreas y está vascularizado por la arteria mesentérica superior, mientras que el resto del páncreas recibe la sangre por parte de la arteria celíaca.



**Figura 25.** Esquema del páncreas exocrino y endocrino. Fuente: Shier, Butler et al., 2002.

### 3.7.1. Fisiología del páncreas endocrino

Las principales hormonas sintetizadas por el páncreas endocrino son la insulina y el glucagón. Se trata de hormonas antagónicas que intervienen en la regulación del metabolismo de los carbohidratos. La circulación en los islotes de Langerhans es centrífuga. Este hecho permite que la insulina, sintetizada en las células centrales, pueda actuar sobre las células periféricas que sintetizan el glucagón.

La insulina es un péptido que está codificado por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11. La expresión de este gen da lugar a una molécula precursora que es la preproinsulina, que rápidamente se transforma en proinsulina. La proinsulina acabará de madurar en la vesícula de secreción dando lugar a la molécula de insulina y al péptido C. El péptido C corresponde a un péptido de 31 residuos aminoacídicos que están situados en la zona central de la proinsulina. La insulina será una proteína constituida por 30 residuos del extremo amino y 21 del extremo carboxilo unidos por dos puentes disulfuro.

Aunque existe una secreción basal de insulina, ésta se segrega fundamentalmente como consecuencia de la ingesta de comida y, especialmente, por la acción de la glucosa. Sólo unos 10 minutos después de iniciarse la comida ya se puede ver la existencia de un incremento de insulina en sangre, que llega a su máximo a los 30-45 minutos.

La insulina liberada actuará sobre receptores presentes en la membrana celular. El principal efecto de la insulina es favorecer la entrada de glucosa y del depósito de nutrientes en las células del organismo. Esta acción se realiza en todo el organismo con la excepción del cerebro, donde la insulina tiene poco efecto en la captación de glucosa. Las células cerebrales son permeables a la glucosa y pueden utilizarla sin necesidad de la insulina. Habitualmente, se remarcan las acciones de la insulina en el hígado, la musculatura y el tejido adiposo por su importancia. En el hígado, promoverá la formación de moléculas de glucógeno que nos servirán como almacén de glucosa e incrementará la síntesis de triglicéridos. En la musculatura, también incrementará la síntesis de glucógeno y de proteínas. En el tejido adiposo, incrementará la síntesis de triglicéridos.

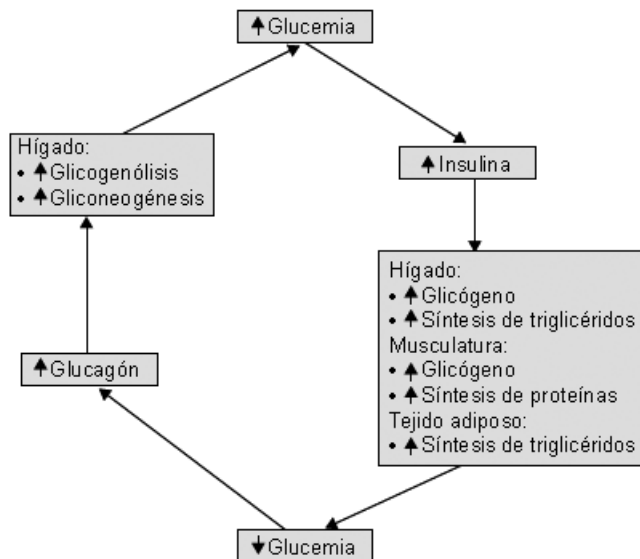
La otra hormona relevante del páncreas es el glucagón. Esta hormona tiene también origen peptídico. La síntesis de este péptido se realiza a partir de la expresión de un gen que dará lugar a una prohormona que incluirá el glucagón, formado por 29 aminoácidos, y los péptidos similares al glucagón. Esta prohormona también se sintetiza en las células L intestinales, pero en estas células el principal producto será el péptido similar al glucagón tipo 1.

La secreción del glucagón se ve inhibida por la acción de la glucosa, aunque esta acción podría ser indirecta a través de la insulina y/o la somatostatina.

Últimamente, también se ha postulado un posible papel del GABA sintetizado en las células  $\beta$  en esta inhibición de la síntesis de glucagón por parte de las células  $\alpha$ .

La acción del glucagón consistirá en permitir que haya energía entre las comidas. Para alcanzar este objetivo, el glucagón incrementa la producción de glucosa en los tejidos, especialmente en el hígado por medio de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La glucogenólisis consistirá en degradar el glucógeno de los tejidos para obtener glucosa. La gluconeogénesis permite fabricar glúcidos a partir de precursores no pertenecientes a los glúcidos. El glucagón también promueve la formación de cuerpos cetónicos (cetogénesis). La insulina y el glucagón contribuirán al mantenimiento de la homeostasis realizando funciones antagónicas.

Finalmente, la somatostatina sintetizada por las células de los islotes pancreáticos inhibirá tanto el glucagón como la insulina. Además, también disminuirá la motilidad del tubo digestivo. La somatostatina se liberará como consecuencia de estímulos relacionados con la ingesta de alimentos, el aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, los aminoácidos o ácidos grasos o de hormonas producidas en el tubo digestivo como respuesta a la ingesta de alimentos. Parece ser que la función principal de la somatostatina sería permitir que los nutrientes absorbidos estén disponibles el máximo tiempo posible.



**Figura 26.** Esquema de la regulación de la glucemia por las hormonas pancreáticas.

### 3.7.2. Patología endocrina del páncreas

La principal patología endocrina del páncreas es la **diabetes mellitus**. La prevalencia de esta enfermedad está experimentando un crecimiento continuo. En la actualidad, en nuestro ámbito, los estudios epidemiológicos realizados muestran prevalencias del 10 al 15%. Estos datos nos indican la magnitud de este problema sociosanitario. La diabetes *mellitus* puede estar causada por un déficit de insulina, tipo 1 o insulinodependiente, o por una disminución de la sensibilidad a la insulina, tipo 2 o no insulinodependiente. Tanto en un caso como en el otro, la alteración insulínica conducirá a una falta de utilización de la glucosa por parte de los tejidos y a un incremento en la utilización de grasas y proteínas.

#### *Diabetes mellitus tipo 1*

La diabetes tipo 1 también se había conocido con el nombre de **diabetes juvenil**, dado que aparece habitualmente antes de los 30 años. Este trastorno representa en torno al 10% de los casos de diabetes *mellitus*. En Cataluña, presenta una incidencia de 250-290 nuevos casos cada año.

Los datos existentes parecen mostrar una cierta predisposición genética, ya que parece existir una mayor susceptibilidad en sujetos caucásicos y en aquellos que presentan antígenos DR3 y/o DR4 del sistema mayor de histocompatibilidad. En estas personas, probablemente como consecuencia de una reactividad cruzada, se desencadenaría

una respuesta autoinmune. La mayoría de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 presentan anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos. Este hecho hace pensar en una destrucción de las células productoras de insulina por parte del sistema inmunitario. Los estudios realizados en Cataluña nos muestran que la incidencia de este trastorno a partir de los 10 años es superior en hombres que en mujeres, un hecho destacable, ya que en general las enfermedades autoinmunes suelen ser más frecuentes en mujeres.

La falta de insulina provoca que la glucosa presente en la sangre no pueda entrar en los tejidos y dé lugar a hiperglucemia. El exceso de glucosa en sangre será filtrada por el riñón, que será incapaz de reabsorberla. Este hecho provocará que la glucosa arrastre grandes cantidades de agua, dando lugar a uno de los síntomas característicos de la diabetes *mellitus*, la poliuria. La importante pérdida de líquidos provocará una deshidratación celular y la necesidad de ingerir grandes cantidades de agua, polidipsia. La hiperglucemia también provoca efectos en el sistema inmunitario favoreciendo la aparición de infecciones crónicas. Otro efecto de la hiperglucemia es la afectación de los vasos sanguíneos, que será la causante de complicaciones como la isquemia tisular, la neuropatía periférica y la aparición de úlceras.

Por otra parte, la necesidad de obtener energía hará que se activen los procesos catabólicos, produciéndose proteólisis y lipólisis. Este catabolismo producirá hiperlipemia y cetoacidosis.

### *Diabetes mellitus tipo 2*

La diabetes *mellitus* tipo 2 también ha recibido el nombre de **diabetes del adulto**, ya que aparece en edad adulta, a partir de los 40 años. No obstante, en los últimos años se está incrementando la incidencia de este trastorno en edades más jóvenes, incluso en niños. Aunque en este tipo de diabetes *mellitus* la herencia tiene un papel destacado, el exceso de peso y la falta de ejercicio incrementan de manera significativa el riesgo. De hecho, el incremento en la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 de los últimos años ha sido asociado con el incremento de la obesidad y algunos estudios muestran porcentajes de hasta el 85% de personas obesas entre los pacientes de diabetes tipo 2. Además, en pacientes que han perdido peso la diabetes mejora.

Los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 se caracterizan por presentar una respuesta reducida a la insulina, hasta el punto de que estos pacientes presentan hiperinsulinemia. La aparición de esta insensibilidad tisular a la insulina es un proceso gradual que suele iniciarse con el incremento de peso y la obesidad. Esta obesidad, especialmente si es de tipo central, podría alterar la sensibilidad tisular como consecuencia de varios factores. En primer lugar, la lipólisis provocaría una disminución de la sensibilidad muscular a la insulina por un fenómeno de lipotoxicidad que reduciría los receptores. En segundo lugar, la liberación de sustancias por parte del tejido adiposo, adipocinas, que tenderían a disminuir la sensibilidad tisular a la insulina.

La clínica que presentan estos pacientes es similar a la que presentan los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1.

La resistencia a la insulina forma parte de un conjunto de trastornos que se han asociado con lo que se conoce con el nombre de “síndrome metabólico”. Las principales características de este síndrome son:

- Obesidad, especialmente abdominal.
- Resistencia a la insulina.
- Hiper glucemia en ayuno.
- Hiperlipemia con aumento de triglicéridos y descenso de la fracción HDL (*high-density lipoprotein*).
- Hipertensión.

Este síndrome metabólico, que es muy discutido por algunos autores, se ha relacionado con la predisposición a las enfermedades cardiovasculares.

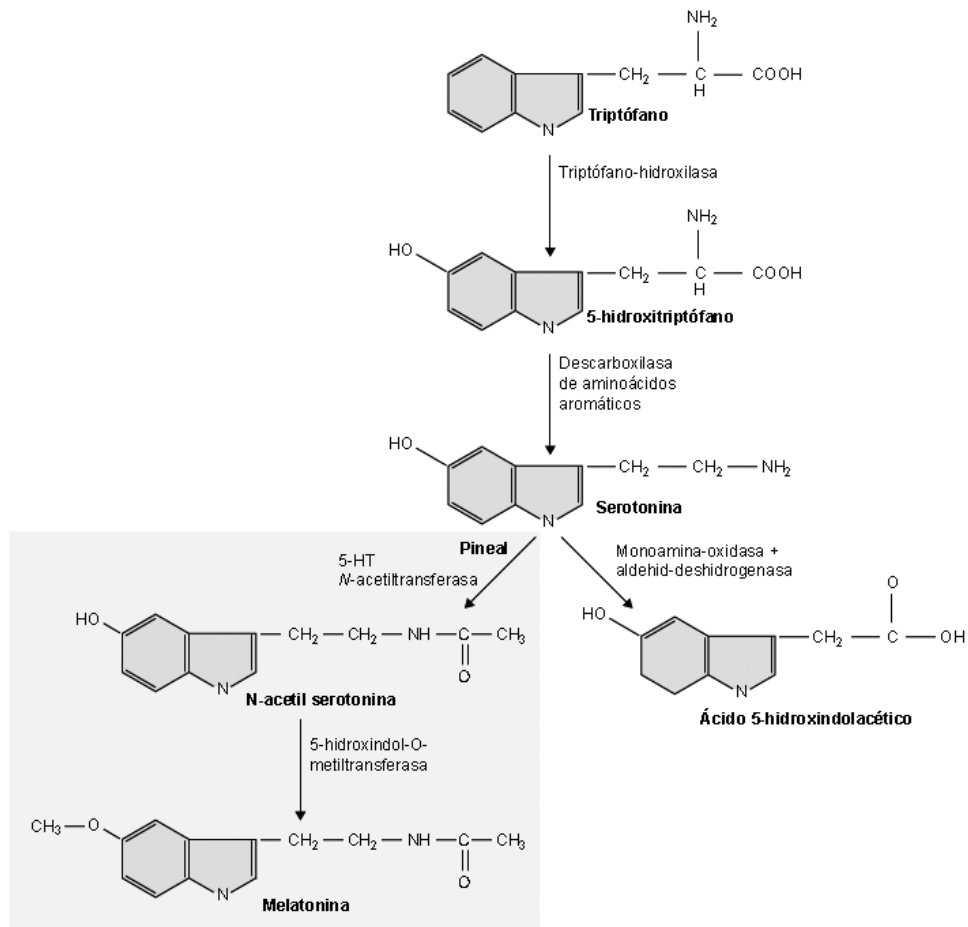
### **Síndrome metabólico y esquizofrenia**

Los pacientes con esquizofrenia presentan una mayor prevalencia del síndrome metabólico que el resto de la población. Además, este síndrome aparece antes en los pacientes con trastornos esquizofrénicos que en la población general. Aunque el efecto de la clozapina, y de otros antipsicóticos, sobre los lípidos y la glucosa produce un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico en estos pacientes, se ha visto que pacientes libres de medicación también presentan una menor sensibilidad a la insulina. Estos datos han llevado a considerar la necesidad de que estos pacientes deberían ser monitorizados, especialmente en los niveles de triglicéridos, ya que este dato aporta aspectos relevantes con respecto al riesgo metabólico.

## **3.8. Otros tejidos con actividad endocrina**

### **3.8.1. Glándula pineal**

La **glándula pineal** es una pequeña estructura localizada casi en el centro del cerebro en los mamíferos, en contacto con los ventrículos. La glándula pineal es una estructura fundamental en la regulación de la ritmicidad circadiana y el principal lugar de síntesis de la **melatonina**. Esta hormona deriva del aminoácido triptófano; de hecho, se produce a partir del neurotransmisor serotonina. La síntesis de esta hormona se inicia cuando se expresa la enzima N-acetiltransferasa, que transformará la serotonina en melatonina. La expresión de esta enzima depende de la conexión del hipotálamo con la glándula pineal. El hipotálamo, y concretamente el núcleo supraquiasmático, recibe información lumínica de la retina. Esta información activará las vías que permitirán que se exprese la enzima N-acetiltransferasa y que se sintetice melatonina. La secreción de melatonina se incrementa con el período de oscuridad y disminuye con el período de luz.



**Figura 27.** Síntesis de la melatonina. Fuente: Siegel, 2006.

La melatonina actúa, entre otros lugares, en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo ajustando la ritmicidad de este núcleo y la ritmicidad circadiana. La melatonina induce el sueño y disminuye la temperatura corporal. Este hecho ha sido utilizado para tratar a personas que sufren desincronización circadiana, como en el *jet-lag*, o personas que trabajan en turnos.

En especies animales, la secreción de melatonina varía en función de la época del año, especialmente cuando más nos separamos del ecuador. Así, la secreción de melatonina será máxima en torno al solsticio de invierno y mínima en torno al solsticio de verano. Dado que la melatonina inhibe la actividad gonadal, intervendrá en los patrones de regulación estacionales.

Con la edad, se produce un decremento en los niveles de melatonina. Se ha sugerido que la degeneración del complejo supraquiasmático podría ser el sustrato neural del deterioro de la ritmicidad circadiana que aparece en las personas mayores.

### 3.8.2. Hormonas gastrointestinales

El tubo digestivo presenta una gran cantidad de células con actividad endocrina. Las células madre asociadas con el epitelio intestinal pueden derivar hacia diferentes tipos celulares. Uno de estos tipos son las **células enteroendocrinas**. Estas células representan un porcentaje menor al 1% del total de células intestinales, pero constituyen el conjunto de células endocrinas mayor de nuestro organismo.

La lista de hormonas producidas por el tejido gastrointestinal es muy grande. Muchas de estas hormonas se pueden liberar en otros tejidos, especialmente el sistema nervioso. En la tabla siguiente incluimos un listado de algunas de estas hormonas

**Tabla III.** Hormonas secretadas en el tracto gastrointestinal

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
Amilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe el vaciado gástrico.</li> <li>• Inhibe la secreción de insulina.</li> <li>• Factor de saciedad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Co-secretado con insulina en respuesta a la ingesta de alimentos.</li> </ul>
CGRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la secreción ácida del estómago y la secreción pancreática exocrina.</li> <li>• Produce relajación de la musculatura lisa intestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa y secreción ácida del estómago.</li> </ul>
CCK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la motilidad gástrica y aumenta las contracciones antrales y del píloro.</li> <li>• Regula la secreción enzimática pancreática y la contracción de la vejiga biliar.</li> <li>• En el cerebro, tiene efectos sobre la memoria, el sueño, la conducta sexual y la ansiedad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de nutrientes.</li> <li>• Hormonas de los intestinos (GRP y bombesina).</li> <li>• Activación de receptores <math>\beta</math>-adrenérgicos.</li> </ul>
Galanina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el cerebro, regulación de la ingesta, memoria y cognición y antinocicepción.</li> <li>• Inhibe la secreción pancreática exocrina y el transporte intestinal iónico.</li> <li>• Retrasa el vaciado gástrico y prolonga el tráfico intestinal.</li> <li>• Inhibe la secreción de insulina, PYY, gastrina, somatostatina, enteroglucagón, neurotensina y PP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensión abdominal.</li> <li>• Estimulación química de la mucosa intestinal.</li> <li>• Estimulación eléctrica de la inervación periarterial.</li> </ul>

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
GIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la secreción ácida gástrica y la motilidad gastrointestinal.</li> <li>• Aumenta la liberación de insulina y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos.</li> <li>• Tiene acciones anabólicas en el tejido óseo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de nutrientes, especialmente ácidos grasos de cadena larga.</li> </ul>
Gastrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce la secreción ácida gástrica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de alimentos en el aparato digestivo, especialmente aminoácidos aromáticos, pequeños péptidos, calcio, café y alcohol.</li> <li>• Estímulos humorales y nerviosos (neumogástrico, neuronas <math>\beta</math>-adrenérgicas y GABAérgicas y GRP).</li> </ul>
GRP y péptidos relacionados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulan la contracción de la musculatura lisa en el estómago, los intestinos y la vejiga biliar.</li> <li>• Estimula la liberación de CCK, gastrina, GIP, glucagón, GLP-1, GLP-2, motilina, PP, PYY y somatostatina.</li> <li>• Estimula la secreción ácida gástrica.</li> <li>• En el cerebro, regula el hambre, la memoria, la termogénesis y la función cardíaca.</li> <li>• Estimula el crecimiento pancreático.</li> <li>• En los pulmones, son factores de crecimiento normales y neoplásicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulación colinérgica.</li> </ul>
Grelina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la liberación de GH.</li> <li>• Estimula la actividad cinética gástrica.</li> <li>• Actividad orexigénica.</li> <li>• Estimula la producción de energía y actúa sobre los núcleos hipotalámicos que controlan la homeostasis energética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayuno.</li> </ul>
Glucagón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementa la glucosa en sangre.</li> <li>• Relajación de la musculatura lisa gastrointestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores humorales y nerviosos en respuesta a la hipoglucemia.</li> </ul>



Hormona	Acciones	Estímulo secreción
GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta la disponibilidad de glucosa después de la ingesta.</li> <li>• Estimula la proliferación y neogénesis de islotes pancreáticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de nutrientes, especialmente carbohidratos y comidas ricas en grasas.</li> <li>• Pneumogástrico, GRP, GIP, acetilcolina, neuromedina C.</li> <li>• Somatostatina inhibe la secreción.</li> </ul>
GLP-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce el crecimiento de la mucosa intestinal.</li> <li>• Inhibe la motilidad del antro y la secreción ácida gástrica inducida por la comida.</li> <li>• Aumenta la función de barrera del epitelio intestinal.</li> <li>• Estimula el transporte de hexosa intestinal.</li> <li>• Inhibe a corto plazo la ingesta de alimentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de nutrientes, especialmente carbohidratos y comidas ricas en grasas.</li> <li>• Pneumogástrico, GRP, GIP, acetilcolina, neuromedina C.</li> <li>• Somatostatina inhibe la secreción.</li> </ul>
Motilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce contracciones en el estómago.</li> <li>• Estimula la secreción gástrica y pancreática.</li> <li>• Induce la contracción de la vejiga biliar, el esfínter de Oddi y el esfínter esofágico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcalización del duodeno, distensión gástrica, agonistas opiáceos.</li> </ul>
NPY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potente estimulador de la ingesta de alimentos.</li> <li>• Inhibe la secreción de insulina inducida por glucosa.</li> <li>• Reduce la secreción gastrointestinal de fluidos y electrolitos.</li> <li>• Inhibe la motilidad gástrica e intestinal.</li> <li>• Induce vasoconstricción en la circulación esplácnica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de nutrientes.</li> <li>• Activación del sistema nervioso simpático.</li> </ul>
NT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula el crecimiento del epitelio del colon.</li> <li>• Inhibe la secreción ácida gástrica posprandial.</li> <li>• Estimula la motilidad del colon, pero inhibe la gástrica y la de los intestinos delgados.</li> <li>• Facilita la captación de ácidos grasos e induce la liberación de histamina por los mastocitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutrientes en la luz intestinal, especialmente lípidos.</li> <li>• GRP y bombesina.</li> <li>• Somatostatina inhibe su secreción.</li> </ul>

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
PP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce la secreción ácida inducida por CCK.</li> <li>• Aumenta el tiempo del tráfico intestinal.</li> <li>• Inhibe la secreción posprandial del páncreas exocrino.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulado por nutrientes, hormonas, neurotransmisores, distensión gástrica, hipoglucemia inducida por insulina y estimulación pneumogástrica.</li> <li>• Hiperglucemia, bombesina y somatostatina inhiben la secreción.</li> </ul>
PYY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la secreción ácida gástrica y la motilidad gástrica.</li> <li>• Reduce la motilidad intestinal.</li> <li>• Inhibe la secreción pancreática exocrina.</li> <li>• Vasoconstricción periférica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingesta de nutrientes.</li> <li>• Ácidos biliares y ácidos grasos.</li> </ul>
PACAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la liberación de histamina por el estómago.</li> <li>• Aumenta la secreción de fluido pancreático, proteínas y bicarbonato.</li> <li>• Regula la secreción ácida gástrica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación del sistema nervioso central.</li> </ul>
Secretina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principal hormona estimulante de la secreción de bicarbonato biliar y pancreático y de agua.</li> <li>• Regula la secreción enzimática pancreática.</li> <li>• Estimula la secreción gástrica de pepsinógeno.</li> <li>• Inhibe el esfínter esofágico, el vaciado gástrico posprandial, la liberación de gastrina y la secreción de ácido gástrico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido gástrico, sales biliares y nutrientes a la luz intestinal, especialmente ácidos grasos, péptidos y alcohol.</li> <li>• Somatostatina inhibe su secreción.</li> </ul>
Somatostatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la secreción de las hormonas pancreáticas, incluyendo insulina, glucagón y PP.</li> <li>• Inhibe la secreción de los péptidos del sistema digestivo, incluyendo gastrina, secretina, VIP, CCK, GLP-1, GLP-2.</li> <li>• Inhibe la secreción pancreática exocrina.</li> <li>• Actúa paracrinamente sobre las células G, las células similares a las enterocromafinas y las parietales para inhibir la secreción ácida gástrica.</li> <li>• Reduce la circulación esplácnica, la motilidad intestinal y la absorción de carbohidratos.</li> <li>• Incrementa la absorción de agua y electrolitos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentos a la luz intestinal.</li> <li>• Gastrina, CCK, bombesina, GLP-1 y GIP.</li> <li>• PACAP, VIP y agonistas <math>\beta</math>-adrenérgicos.</li> <li>• Acetilcolina inhibe su secreción.</li> </ul>

Hormona	Acciones	Estímulo secreción
Taquicinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulan la actividad vasomotriz y la contractibilidad de la musculatura gastrointestinal.</li> <li>• Quimiotaxis y activación de células inmunitarias.</li> <li>• Acción en inflamación, hiperreflexia e hiperalgesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación directa y/o indirecta de neuronas.</li> </ul>
TRH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suprime secreción gástrica estimulada por pentagastrina.</li> <li>• La administración crónica produce hiperplasia pancreática e inhibición de la liberación de amilasa.</li> <li>• Atenúa la contracción de la vejiga biliar inducida por CCK.</li> <li>• Inhibe la síntesis de colesterol en la mucosa intestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamina y serotonina estimulan su secreción en el estómago.</li> <li>• Opiáceos endógenos inhiben su secreción.</li> </ul>
VIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce relajación de la musculatura lisa.</li> <li>• Interviene en la relajación de los esfínteres esofágico, de Oddi y anal.</li> <li>• Regula la relajación asociada a la contracción intestinal y puede estar implicado en el reflejo de vasodilatación del intestino delgado.</li> <li>• Inhibe la secreción ácida gástrica.</li> <li>• Estimula la secreción biliar de agua y bicarbonato, enzimas pancreáticas y secreción clorhídrica intestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulación mecánica.</li> <li>• Activación del sistema nervioso central y periférico.</li> </ul>

CCK: colecistocinina; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina GABA (ácido -aminobutírico); GH: hormona del crecimiento; GIP: polipéptido inhibitorio gástrico; GLP: péptido similar al glucagón; GRP: péptido liberador de gastrina; NPY: neuropéptido Y; NT: neurotensina; PACAP: péptido hipofisario activador del adenilciclasa; PHI: péptido histidina isoleucina; PHM: péptido histidina metionina; PP: polipéptido pancreático; PYY: péptido YY; TRH: hormona liberadora de tirotropina; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Fuente: modificado de Kronenberg y Williams, 2008.

### 3.8.3. Hormonas renales

Los riñones son el tejido diana de múltiples hormonas, como la hormona antidiurética, la aldosterona, la angiotensina II o la parathormona, entre otras. Además, también se comporta como un tejido endocrino que segrega diferentes sustancias:

- **Renina:** es un péptido con actividad enzimática que actuará catalizando la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. La secreción de la renina se realiza en el aparato yuxttaglomerular del riñón en respuesta a una disminución de la perfusión renal.
- **EPO:** la eritropoyetina es una hormona glicoproteica que se produce por los fibroblastos del intersticio renal. Se sintetiza en respuesta a bajas concentraciones de oxígeno en la sangre arterial y estimula la formación de glóbulos rojos para incrementar la capacidad de transportar oxígeno. Esta sustancia ha sido utilizada como dopante, ya que incrementa el número de glóbulos rojos, con lo que aumenta la capacidad de transporte de oxígeno y los atletas obtienen un mejor rendimiento. Entre las medidas para detectar su administración está la determinación del hematocrito, que es la proporción de células presentes en el plasma.
- **Activación de la vitamina D:** la vitamina D es una hormona esteroidea que se forma a partir de precursores provenientes de la alimentación o por la acción de los rayos ultravioleta sobre la piel. La forma activa se transforma en el riñón bajo la acción de la parathormona. Su acción principal es incrementar los niveles de calcio mediante un incremento de la absorción intestinal y un decremento de la eliminación renal.

### ***3.8.4. Hormonas del tejido adiposo***

El tejido adiposo no sólo es un tejido especializado en el depósito de grasas, como se pensaba hasta hace pocos años, sino que también tiene un papel importante en la actividad hormonal. Ya en los años setenta, se descubrió que el tejido adiposo es uno de los principales lugares de metabolización de los esteroides sexuales. El descubrimiento de la leptina en el año 1994 confirmó el papel del tejido adiposo en la actividad endocrina. Desde entonces, se han descrito otros péptidos con actividad biológica liberados por el tejido adiposo, como adiponectina, angiotensina, citocinas, etc. Estas sustancias pueden actuar por medio de mecanismos autocrinos o paracrinos, pero también sobre todo el organismo para intervenir en la regulación del balance energético, la función inmunitaria, neuroendocrina o cardiovascular.

La sustancia más estudiada del tejido adiposo es la leptina. Esta sustancia se segrega en proporción a la cantidad de grasa que tiene el organismo. Así, cuanto más grasa, más secreción de leptina. Déficits congénitos de leptina o de sus receptores comportan hiperfagia, obesidad mórbida, resistencia a la insulina, inmunodeficiencia y otras alteraciones endocrinas como hipogonadismo, hipotiroidismo y déficit de la hormona del crecimiento de origen hipotalámico.

La acción de la leptina se realiza fundamentalmente en el hipotálamo, concretamente en el núcleo arqueado, donde incrementa la expresión de los péptidos anorexigénicos, como POMC y CART, e inhibe la expresión de los péptidos orexigénicos, como el neuropéptido Y y el péptido relacionado con la proteína Agouti.

### 3.8.5. Corazón

Además de la relevante función en la circulación sanguínea, el corazón también sintetiza una hormona que es el péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*; ANP). Este péptido es sintetizado en células del atrio del corazón en respuesta a una elevación de la presión sanguínea. La acción principal consiste en aumentar la eliminación de sodio a través de la orina. El sodio arrastrará grandes cantidades de agua disminuyendo la presión sanguínea. El péptido natriurético auricular también inhibirá la liberación de hormona antidiurética, renina y aldosterona.

Relacionado con el péptido natriurético auricular, está el péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*; BNP). Este péptido recibió su nombre por el primer lugar donde fue localizado. Posteriormente, se ha visto que también se libera en los ventrículos cardíacos. Parece ser que la acción del péptido natriurético cerebral sería similar a la del péptido auricular pero más potente y de mayor duración.

## 4. Disrupción endocrina

A lo largo de los apartados anteriores, hemos efectuado una revisión de las principales glándulas de nuestro organismo y las hormonas que segregan, así como las funciones hormonales y las patologías causadas por las alteraciones hormonales. En este último apartado, hablaremos de los disruptores endocrinos.

Los **disruptores endocrinos** son moléculas que se unen a los receptores hormonales e imitan o bloquean las acciones de los ligandos endógenos en estos receptores. Entre estas moléculas se incluye un ancho abanico de sustancias como fármacos, pesticidas, productos industriales, comidas y productos de uso diario, plásticos, pinturas, etc. Estas sustancias presentan diferentes características. Así, en primer lugar, se dice que son persistentes por la dificultad para ser degradadas. También suelen ser sustancias lipofílicas, hecho éste que favorece su depósito en grasas y, por lo tanto, su bioacumulación.

Los disruptores han sido vinculados a diferentes trastornos. Uno de estos trastornos es la obesidad. Así, la administración neonatal de dietilestilbestrol, isoflavonas o bisfenol A produce incrementos significativos del peso corporal y del contenido de grasas, influyen en la diferenciación de los adipocitos o afectan a la homeostasis de la glucosa.

Uno de los ámbitos que ha recibido más atención en la acción de los disruptores endocrinos es la interacción con las acciones de las hormonas gonadales. Los primeros estudios se centraron en las alteraciones sexuales que se observaban en diferentes especies expuestas a estos disruptores, pero actualmente se están viendo implicaciones importantes para los humanos. Un dato reciente interesante es que la exposición fetal a disruptores endocrinos presenta efectos transgeneracionales, que afecta a la espermatogénesis de

diferentes generaciones después de la exposición inicial. Este dato ofrece una posible interpretación de los descensos en la fertilidad observados en las últimas décadas en Europa. Se ha descrito también ambigüedad genital en tres niños nacidos en áreas agrícolas que ha sido atribuida a la exposición fetal a disruptores endocrinos. También los disruptores endocrinos han sido señalados como posibles inductores de pubertad avanzada como consecuencia de la aceleración de la maduración hipotalámica. Así, por ejemplo, el DDT acelera la secreción pulsátil de GnRH y causa precocidad sexual en ratas.

Además de los efectos disruptores sobre el eje gonadal, cada vez hay un mayor número de datos que nos permite pensar en importantes efectos disruptores en otros sistemas hormonales, especialmente en los ejes tiroideo y adrenal. Todos estos aspectos de disrupción endocrina pueden ser especialmente graves en determinados períodos de la vida en los que existe una mayor susceptibilidad, como puede ser la etapa perinatal o la pubertad.

La importancia de los efectos de los disruptores endocrinos en la salud ha obligado a las autoridades a regular este ámbito. La Comunidad Europea aprobó un reglamento relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y los preparados químicos (REACH; Reglamento núm. 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo).

### **Webs recomendadas**

Se puede encontrar información en la página web de la Comisión Europea y también en el portal de información REACH en España. Asimismo, Estados Unidos, por medio de la Agencia de Protección Medioambiental, tiene un programa de escaneo de los disruptores endocrinos (Endocrine Disruptor Screening Program) para un mayor control de estas sustancias.

## Capítulo VII

# **Interacciones entre el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario**

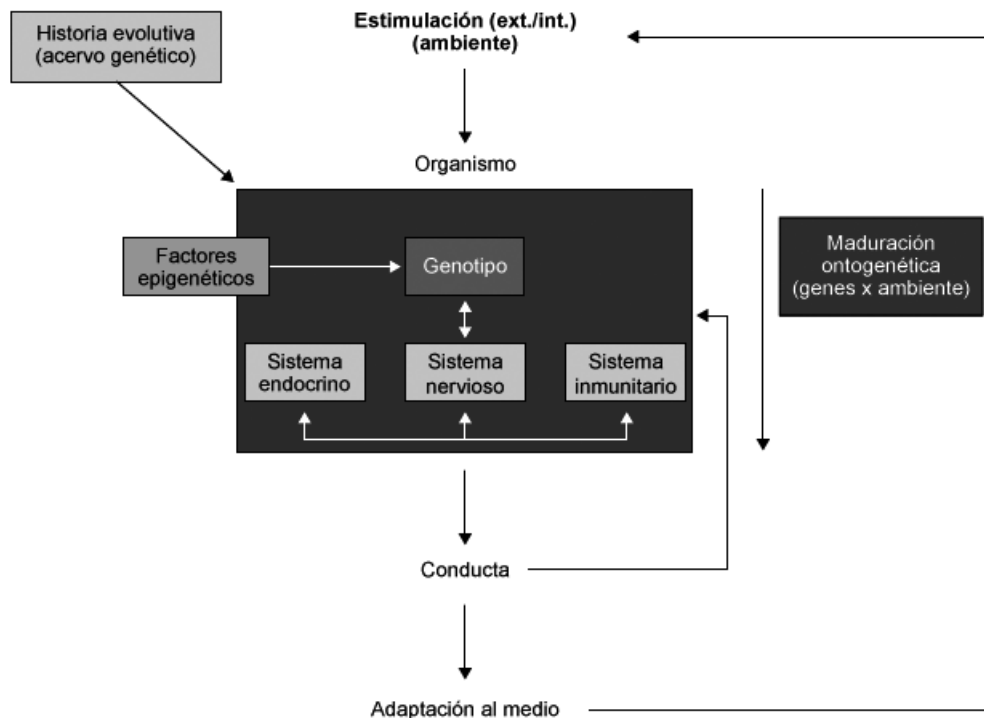
*Diego Redolar Ripoll*

### **1. Introducción**

La conducta humana es fruto de la evolución, de ello se deriva que la historia evolutiva desempeña un papel primordial para entender las variaciones acaecidas en el comportamiento a lo largo de la filogenia, gracias a la relación evolutiva del ser humano con otras especies. Por tanto, podemos destacar que el acervo genético del hombre abarca los éxitos adaptativos de sus antecesores. Además de todos estos factores filogenéticos subyacentes a la aparición y regulación de la conducta y la cognición, hemos de tener presente la gran importancia de todos los factores epigenéticos. La conducta deriva de la actividad integrada del sistema nervioso y del sistema endocrino, mientras que los genes y todos los factores epigenéticos regulan la forma en que se organizan y responden dichos sistemas.

Los factores epigenéticos pueden ejercer un efecto sobre el sistema neuroendocrino más o menos reversible, actuando a través de la modificación de la expresión genética. Los efectos reversibles en menor medida (incluso algunos de ellos totalmente irreversibles) suelen darse cuando estos factores actúan en períodos críticos del desarrollo. Los efectos más reversibles suelen darse con relación a modificaciones en la estimulación del medio externo o interno, que implica cambios en el funcionamiento del sistema neuroendocrino para que el organismo pueda adaptarse a las demandas del medio.

A lo largo de este capítulo se examinarán algunas de las interacciones acaecidas entre el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario, haciendo un especial hincapié en diferentes factores epigenéticos relacionados y en los períodos críticos donde pueden manifestarse o modificarse dichas interacciones.



**Figura 1.** La conducta humana es fruto de la evolución, con lo que la historia evolutiva desempeña un papel primordial para entender las variaciones acaecidas en el comportamiento a lo largo de la filogenia, gracias a la relación evolutiva del ser humano con otras especies. Por lo tanto, podemos destacar que el acervo genético del hombre abarca los éxitos adaptativos de sus antecesores. Asimismo, la estimulación del medio externo y del medio interno del propio organismo elicit una respuesta en éste, cuya finalidad última es su adaptación al entorno cambiante. Entre el estímulo y la respuesta se posiciona el organismo, entendido en términos biológicos. De esta forma, la conducta permite al organismo relacionarse de forma activa con el medio. En definitiva, la conducta deriva de la actividad integrada del sistema nervioso y del sistema endocrino (en interacción con el sistema inmunitario), mientras que los genes y todos los factores epigenéticos regulan la forma como se organizan y responden dichos sistemas.

### **1.1. Control epigenético de la conducta y la cognición: modificaciones y niveles de la expresión genética**

Diferentes factores epigenéticos pueden ejercer un efecto organizativo sobre el sistema neuroendocrino al actuar en períodos críticos durante el proceso de maduración ontogenética. Asimismo, estos factores podrían activar algunos de los componentes críticos para el correcto funcionamiento de este sistema.



Hemos de tener presente la existencia de relaciones fisiológicas y funcionales complejas entre el sistema nervioso y los sistemas endocrino e inmunitario. Estas relaciones permiten la regulación de la manifestación del comportamiento utilizando diversos componentes que abarcan desde zonas concretas de nuestro cerebro, hasta diferentes glándulas y tejidos de nuestro sistema de defensa. También es necesario tener en cuenta la importancia que cobra en este tipo de relaciones la modulación y modificación de la acción de nuestros genes sin modificar el material genético celular, por parte de diferentes factores críticos del control epigenético. Dichos factores desempeñan una función esencial en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis. De forma añadida, los efectos de los factores epigenéticos parecen asociarse a períodos críticos donde podrán organizar el tejido y las células de una manera determinada y activarlas en momentos concretos después de dicha organización inicial.

### ***1.1.1. ¿Qué son los factores epigenéticos?***

A excepción de las células sexuales (que tienen sólo un cromosoma de cada par), el resto de células de nuestro cuerpo tiene la misma información genética: genes ubicados en diferentes lugares de los veintitrés pares de cromosomas. Cada tejido del organismo se encuentra compuesto por diferentes tipos de poblaciones celulares. ¿Cómo puede ser que todas las células tengan la misma información genética y que su función sea tan diferente? Dicho de otra forma, ¿qué es lo que hace que, por ejemplo, una célula pancreática pueda liberar insulina en ciertos momentos del día en relación con los procesos metabólicos, mientras que una célula piramidal de la médula espinal libere acetilcolina mediante su botón terminal para generar la contracción muscular? La respuesta inicialmente puede parecer sencilla, y es que cada tipo celular fabricará unas proteínas específicas. ¿Y si nos centramos en las diferencias morfológicas de las células? ¿Qué es lo que hace que un hepatocito tenga una morfología determinada mientras que una célula muscular tenga otra significativamente diferente? La respuesta inicial la podríamos completar argumentando que, en cada tipo de célula, los genes que se expresan son distintos.

#### **El papel de los genes**

Hemos de tener presente que en cada tipo de célula se expresan aproximadamente sólo un 5% de sus genes. De este modo, por ejemplo, en una neurona se activarán y expresarán unos genes que permanecerán inactivos en una célula de la piel. Los genes que se expresen en la neurona serán aquellos que le permitan llevar a cabo sus funciones y, por lo tanto, codificar las proteínas que necesite esa neurona.

Llegados a este punto, una pregunta clave es la siguiente: ¿qué mecanismo o sistema tiene la capacidad de establecer que en una célula se expresen unos genes, mientras que en otras células lo hagan otros genes distintos? Es hartamente complicado contestar a esta pregunta con los conocimientos de que disponemos actualmente. A pesar de que todavía

quede mucho camino por andar, lo cierto es que hay algunos aspectos que sí que se conocen. Se ha podido comprobar que existen diferentes moléculas (proteínas, ácido ribonucleico –ARN–, hormonas, factores de crecimiento, etcétera) que son capaces de regular la actividad de los genes. Aquí es donde desempeña una función capital la epigénesis o el control epigenético. El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ácido desoxirribonucleico (ADN) de dicho gen.

Partiendo de que los factores epigenéticos son los responsables de que las neuronas sean neuronas y que los hepatocitos sean hepatocitos, cabría preguntarse si es posible que haya alguna interacción con estímulos ambientales. De hecho, hoy en día son múltiples las evidencias experimentales que sugieren que diferentes factores epigenéticos son los responsables de activar los genes en respuesta a diferentes estímulos ambientales. Imaginemos dos sujetos que son genéticamente idénticos, por ejemplo, dos hermanos gemelos homocigóticos. A pesar de que, genéticamente, estos gemelos comparten el 100% de la carga genética, podemos encontrar diferencias notables entre ellos en relación con múltiples factores más o menos complejos. En definitiva, ¿qué es lo realmente crucial, los genes que tenemos o cuándo y cómo se expresan dichos genes?

Un aspecto importante que cabe destacar, dentro de los mecanismos implicados en relación con la modificación de la acción de un determinado gen sin la alteración del ADN de dicho gen, es la disparidad encontrada entre los genes del ser humano y la cantidad de proteínas que se producen en el organismo. Se estima que la producción proteica ronda entre los 500 y  $1.000 \cdot 10^3$  proteínas. ¿Cómo es posible que la cantidad total de proteínas diferentes que produce nuestro organismo supere al total de genes que contiene el genoma humano? Diferentes evidencias experimentales han sugerido algunos mecanismos que podrían explicarlo. Por un lado, los mecanismos de *alternative splicing* (corte y empalme en castellano) explicarían la obtención de proteínas diferentes en función de los trozos del gen que se transcriban y traduzcan. Un segundo mecanismo estaría relacionado con la combinación de genes, de tal forma que los aminoácidos que forman las proteínas podrían combinarse de múltiples formas para producir proteínas diferentes. Por último, un tercer mecanismo que podría clarificar esta disparidad sería la modulación de la expresión de los genes.

En definitiva, el control epigenético desempeña una función crítica en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis. Por un lado, dicho control permite que cada célula se diferencie fisiológica y morfológicamente, a pesar de tener el mismo ADN que otras células, cuya diferenciación será totalmente diferente.

De forma añadida, los mecanismos implicados en el control epigenético permiten que las células que conforman un organismo asuman configuraciones específicas que supongan la génesis de las diferentes estructuras corporales y de los órganos internos. Además, dichos mecanismos también permitirán que las diferentes proteínas que necesita una determinada célula en momentos temporales claramente diferenciados se sinteti-

cen en relación con estos requerimientos y no libremente, conllevando una producción ingente o a una producción insuficiente de las mismas.

En genética humana existen algunos ejemplos que ponen de manifiesto la importancia de la regulación y los cambios fenotípicos ligados a diferentes aspectos. Un fenómeno que merece especial atención es el de **impronta genética**. Se trata de un fenómeno que manifiestan ciertos genes por el que un mismo gen se expresa de forma diferente en función de si se ha heredado de la madre o del padre.

### **Síndromes de Prader-Willi y de Angelman**

Un ejemplo de este fenómeno son los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Se han podido comprobar diferentes alteraciones localizadas en la banda 11 del brazo largo del cromosoma 15 (15q11). Esta región manifiesta una expresión diferente en función de si los cromosomas son paternos o maternos. En un individuo normal, el alelo materno es metilado, mientras que el paterno es desmetilado. A veces puede ocurrir que haya un error por parte de uno de los progenitores, resultando en la delección de dicha región del cromosoma 15. Si la delección se hereda del padre, el resultado es el síndrome de Prader-Willi, que cursa con obesidad, hipogonadismo e hipotonía, mientras que si la delección se hereda de la madre el resultado es el síndrome de Angelman, que cursa con temblores, epilepsia, expresiones faciales de sonrisa permanente, etcétera.

Otro fenómeno que hay que destacar es el de **pleiotropía**. Se ha de tener presente que un mismo gen, en función del tipo de tejido en el que se exprese, puede tener efectos muy diversos en diferentes zonas de nuestro organismo. Del mismo modo, en algunas ocasiones podemos comprobar que un mismo efecto puede estar causado por diferentes genes o conjunto de genes. Cuando sucede esto, hablamos de **heterogeneidad genética**.

Se ha de tener presente que cuando se da una interacción entre genes ubicados en distintos *loci*, hablamos de un fenómeno conocido como **epistasia**. En la epistasia, un genotipo determinado para un gen específico impide que se manifieste el fenotipo esperado para otro gen. Recordemos que, cuando hablamos del fenómeno de dominancia, se trata de una interacción genética dentro del mismo *locus*, mientras que en el caso de la epistasia, la interacción genética se da entre *loci*. En definitiva, hemos de tener presente que algunos rasgos fenotípicos son producto de múltiples genes que interactúan entre ellos (epistasia) y que recogen variadas influencias de factores ambientales.

La **epistasia** es el fenómeno consistente en el enmascaramiento de la expresión fenotípica de un gen (hipostático) por parte de otro gen (epistático) que no constituye una forma alternativa del primero (no es alélico).

### **Factores ambientales de riesgo y factores ambientales protectores**

Es cierto que los genes pueden expresarse de forma diferencial en relación con el ambiente. Por ejemplo, hoy en día, para algunos tipos de patologías, se habla de *factores ambientales de riesgo* y *factores ambientales protectores*. Es posible aumentar la expresión de los genes de riesgo para una determinada enfermedad cuando la persona está expuesta a factores

ambientales de riesgo. Del mismo modo, también se puede disminuir la expresión de los genes de riesgo aportando factores ambientales protectores. En psicopatología, por ejemplo, se ha podido comprobar que el estrés (teniendo sobre todo presente los efectos fisiológicos de una respuesta a largo plazo en relación con la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) constituye uno de los factores ambientales que pueden aumentar de manera notable los efectos de los genes de riesgo de algunas alteraciones. Esta relación del estrés con diferentes rasgos que se analizan dentro del marco de la psicobiología, será analizada al final del capítulo.

De forma añadida, es necesario tener presente la interacción (control genético de la sensibilidad hacia el medio ambiente) que se da entre los factores genéticos y los factores ambientales. En definitiva, los factores genéticos y los factores ambientales no actúan independientemente los unos de los otros en la génesis y explicación de la manifestación de algunos rasgos fenotípicos vertebrales dentro de la psicología. De hecho, sólo los genes mutantes con una alta penetrancia actúan sin interacción con el medio ambiente. Pero, cuando hablamos de *penetrancia* ¿a qué nos estamos refiriendo?

La **penetrancia** se refiere a la frecuencia con que un gen dominante o un gen recesivo en homocigosis, se manifiesta fenotípicamente en la población. La penetrancia puede tomar valores que van de 0 a 1. Si un gen tiene una penetración de 1, quiere decir que la penetrancia es completa (se manifiesta fenotípicamente el 100% de las veces). Cuando el valor es diferente a 1, la penetrancia es incompleta, o nula en el caso de que su valor sea 0.

Por ello, un gen dominante presente en el genotipo no se manifiesta siempre en el fenotipo. Este fenómeno se puede explicar por los fenómenos de epistasis y/o las interacciones que despliegan los factores ambientales sobre el gen en cuestión. De todas formas, hemos hablado de la expresión fenotípica en la población y de frecuencias, pero ¿qué sucede en un sujeto en cuestión? ¿Cómo podemos analizar la penetrancia a escala individual? A dicha escala, la penetrancia es un fenómeno de todo o nada. Si tenemos un gen dominante con una penetrancia de 0,6, significa que en un determinado conjunto poblacional, de cada diez personas que tengan el gen sólo manifestarán el rasgo seis de ellas. No obstante, para esas diez personas la manifestación seguirá un fenómeno de todo o nada.

Otro aspecto a tener presente en relación con las interacciones que pueden poner en marcha los genes es el de las variaciones en la expresión de los genes. Existe un fenómeno en genética denominado **expresividad variable**, que se refiere a que un mismo gen puede manifestarse en grados diferentes en sujetos distintos. De esta forma, cuando un gen penetra, éste se puede manifestar de forma diferencial en personas diferentes en relación con el grado de expresividad. Por normal general, los genes dominantes manifiestan expresividad variable, mientras que los recesivos carecen de ella.

Por otro lado, se ha podido comprobar que la repetición errónea de un triplete de bases de un gen (mutación dinámica) puede generar un fenómeno de anticipación genética. De esta forma, la manifestación de una patología en los descendientes que han here-

dado el gen induce que ésta se dé con una sintomatología más grave y en edades más tempranas.

En relación con las mutaciones dinámicas, un caso a considerar es el síndrome del cromosoma frágil X. Este síndrome tiene su causa en la expansión anómala de un triplete (CGG), que genera un estrechamiento del cromosoma X en la región q27.3. En este síndrome se da la **paradoja de Sherman**, según la cual una premutación (55 a 200 repeticiones del triplete que no afectan o afectan muy poco al fenotipo) puede convertirse en mutación (más de 200 repeticiones del triplete que producen la manifestación de la enfermedad) cuando es transmitida por una mujer (impronta genómica). De esta forma, un sujeto varón premutado puede transmitir la enfermedad a los nietos mediante una hija no afectada (premutada). Debido a esta dinámica de herencia, inicialmente se pensaba que el síndrome del cromosoma frágil X seguía un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Hoy en día, sabemos que sigue un patrón de herencia dominante con penetrancia incompleta.

El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ADN de dicho gen.

Otro aspecto a tener presente es la comparación genética entre diferentes especies. En este sentido, se ha podido comprobar que aproximadamente la mitad de los genes de la especie *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) son similares (paralelos) a los del ser humano. Si nos comparamos con un chimpancé o con un ratón, casi la totalidad de sus genomas se corresponde con el genoma del ser humano. ¿Qué es, entonces, lo que nos diferencia? La respuesta la encontramos en lo que se refiere a los niveles de actividad o expresión genética. De esta forma, un mismo gen presente en el ratón y en el ser humano puede tener niveles de actividad muy diferentes.

### ***1.1.2. Genes reguladores y genes codificadores de proteínas***

En el genoma humano, nos encontramos un conjunto de genes que codifican ARN (genes estructurales) y otros genes que sirven como catalizadores, de manera que su presencia permite la regulación de la expresión de otros genes (genes reguladores).

Existen determinados factores (proteínas, genes, factores de crecimiento) que pueden elicitar la puesta en marcha de los mecanismos de regulación de la expresión genética.

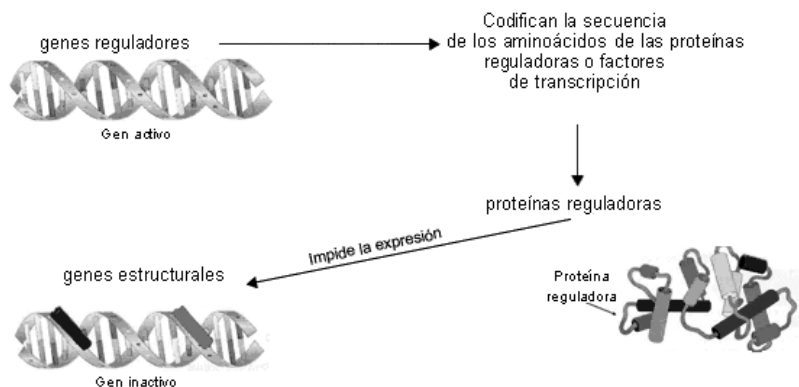
Hemos de partir de la idea de que la regulación de la expresión génica puede llevarse a cabo en diferentes niveles. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un control transcripcional del ADN. También es posible la regulación a partir del transcrito primario de ARN mediante un control del procesamiento del ARN. Otro nivel donde se puede llevar a cabo la regulación de la expresión génica es en el transporte del mensajero al citoplasma de la célula. Una vez allí, se puede regular la degradación de los mensajeros y se puede implementar un control traduccional. Finalmente, también se podrían llevar a cabo controles en la actividad proteica.

Desde un punto de vista temporal, podemos distinguir entre la regulación de la expresión génica a corto y a largo plazo. La regulación a corto plazo se encuentra vinculada con diferentes mecanismos del metabolismo de las células que generan modificaciones en el material genético, que alteran, de forma transitoria, la expresión génica. Por lo que se refiere a la regulación a largo plazo, ésta se encuentra vinculada con procesos del desarrollo del organismo que implican cambios en el material genético, lo cual bloquea la expresión de algunos genes. Este bloqueo es permanente aunque no necesariamente irreversible.

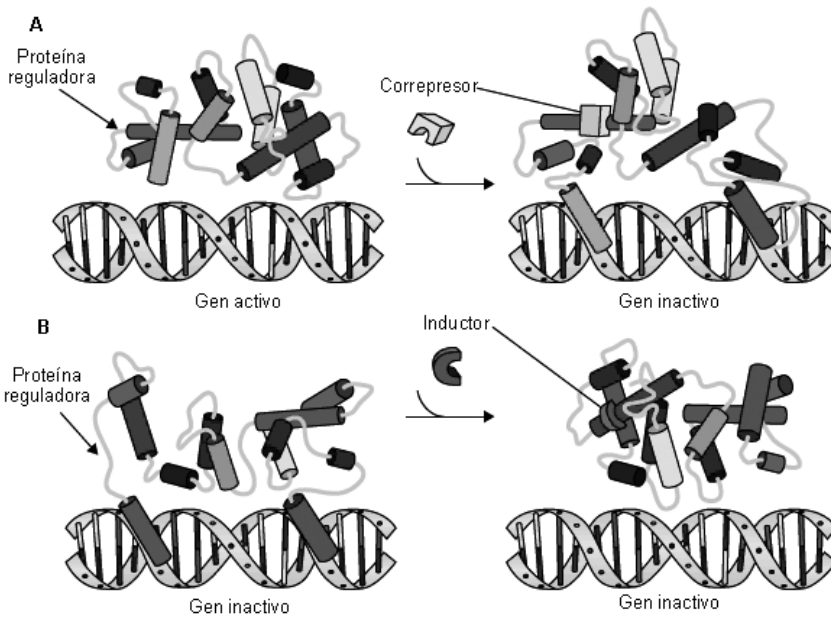
En cuanto a la regulación de la expresión génica a corto plazo, existe un tipo de genes, denominados *reguladores*, que codifican proteínas reguladoras, que pueden impedir la expresión de otro tipo de genes (genes estructurales) al unirse a las secuencias reguladoras del ADN, impidiendo el proceso de transcripción. Se trataría, por lo tanto, de un proceso de regulación de la expresión génica en el ámbito transcripcional.

Hemos de tener presente que, para que una proteína tenga una función biológica determinada, es crítica su estructura tridimensional. La estructura tridimensional de las proteínas puede verse modificada por diferentes factores. Se ha podido comprobar que existen moléculas que pueden unirse a ciertas proteínas reguladoras para modificar su estructura tridimensional, cosa que posibilita que la proteína tenga la forma adecuada para unirse a la secuencia reguladora de un gen y bloquear de esta manera su expresión. Se trata de los correpresores. De la misma manera, una proteína reguladora que se encuentra unida a la secuencia reguladora de un gen (bloqueando su expresión al impedir la unión del ADN polimerasa), puede cambiar su estructura tridimensional al unírsele un inductor. Este mecanismo específico de regulación se ha descrito tanto en células eucariotas como en células procariontas.

En la regulación de la expresión génica en eucariotas, existen diferentes moléculas implicadas en la regulación de los diferentes niveles anteriormente descritos. Por ejemplo, una



**Figura 2.** Regulación de la expresión génica en el ámbito transcripcional mediante proteínas reguladoras. Para ello, se unen de forma selectiva a una región específica del ADN situada al inicio de los genes estructurales (secuencia reguladora) impidiendo la unión de la ARN polimerasa, y por tanto, la expresión del gen estructural.



**Figura 3.** Regulación transcripcional de la expresión génica a corto plazo en función de las proteínas reguladoras de genes. Fuente: adaptada de Alberts y col. (1998).

de las moléculas implicadas en la regulación eucariótica son los factores de crecimiento. Hasta el momento, hemos visto que los genes reguladores codificaban proteínas que servirían para regular la transcripción de genes estructurales, pero ¿qué mecanismo regula los genes reguladores? Existen evidencias experimentales que sugieren que una de las moléculas que podrían controlar la expresión de los genes reguladores son los factores de crecimiento. El efecto que producen estas sustancias de naturaleza peptídica se encuentra relacionado con los procesos mitóticos y con los mecanismos de diferenciación celular. En función de la respuesta de los genes a estos factores, inicialmente se distinguió entre genes de respuesta lenta (expresión del gen aproximadamente una hora después de la unión del factor a su receptor) y genes de respuesta rápida (expresión del gen aproximadamente unos quince minutos después de la unión del factor a su receptor).

Algunos de los genes que muestran una respuesta rápida son los conocidos como protooncogenes. Se trata de genes reguladores cuya expresión está implicada en diferentes mecanismos metabólicos de la célula. Dentro de este tipo de genes, algunos ejemplos son: *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*.

En relación con la regulación de la expresión génica a largo plazo, existen diferentes mecanismos. Por un lado, se encuentran los homeogenes o genes maestros. Estos genes se ubican linealmente en el cromosoma, en la misma disposición que aparecen en el organismo las estructuras somáticas cuya diferenciación y desarrollo regulan.

## Inactivación del cromosoma X en mujeres

Un ejemplo claro de regulación a largo plazo es la inactivación del cromosoma X en mujeres. ¿Por qué si las mujeres tienen dos cromosomas X el número de proteínas codificadas por los genes ubicados en dicho cromosoma no es significativamente superior a las proteínas encontradas en individuos varones? La respuesta la podemos encontrar en un proceso de regulación a largo plazo que implica la inactivación de uno de los cromosomas X durante la interfase celular (se inactiva uno de los cromosomas X, conformando lo que se conoce como el *corpúsculo de Barr*). La inactivación del cromosoma X se lleva a cabo de forma aleatoria, presentándose un fenómeno denominado mosaicismo, ya que una mujer presentará dos poblaciones celulares dependiendo de qué cromosoma X esté inactivo y qué cromosoma X esté activo.

Por otro lado, vinculados a los mecanismos de diferenciación celular, también nos encontramos con procesos de regulación de la expresión génica como la condensación y la metilación del ADN. La condensación del ADN es un mecanismo que afecta a segmentos amplios de ADN, siendo inversamente proporcional al grado de transcripción génica. Este mecanismo imposibilita que la enzima ARN polimerasa pueda acceder a los promotores para poner en marcha el proceso de transcripción. La metilación del ADN consiste en un tipo de mecanismo catalizado por acción de enzimas que implica la inclusión de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) en una base nitrogenada del ADN (fundamentalmente, la citosina). Este tipo de proceso también imposibilita la transcripción del gen al impedir la unión de la enzima ARN polimerasa.

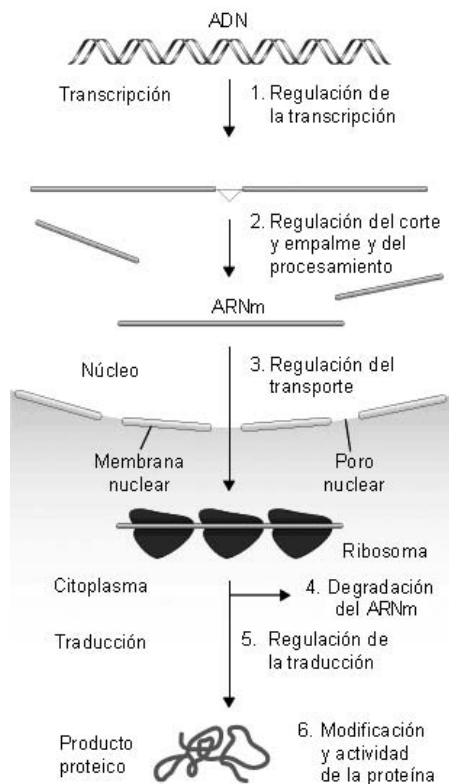
En la regulación de la expresión génica en eucariotas existen, por lo tanto, diferentes niveles posibles de regulación:

- Regulación de la transcripción.
- Regulación de los mecanismos de procesamiento y *splicing* del transcrito primario.
- Regulación del transporte del mensajero.
- Degradación del ARNm.
- Regulación de la traducción.
- Modificación y actividad proteica.

Un aspecto inicial a tener presente es que la organización de los cromosomas en el núcleo celular puede intervenir en la expresión genética. En el núcleo de las células, los cromosomas se ubican en zonas específicas (territorio cromosómico). Un cromosoma se encuentra separado del resto de cromosomas por un dominio denominado *dominio intercromosómico*. Parece ser que en este dominio se produce la transcripción y el procesamiento. En el momento en que un gen se traslada al extremo del territorio cromosómico, la expresión del gen implica una modificación y la activación de la cromatina por enzimas que transforman la estructura nucleosomal, dejando accesibles los promotores (las secuencias que se encuentran implicadas en el reconocimiento de la maquinaria transcripcional).

Podemos decir que el inicio del proceso de transcripción es la principal forma de regulación de la expresión génica. En este sentido, tenemos que tener presente que los promo-





**Figura 4.** Niveles de regulación de la expresión génica en eucariotas.

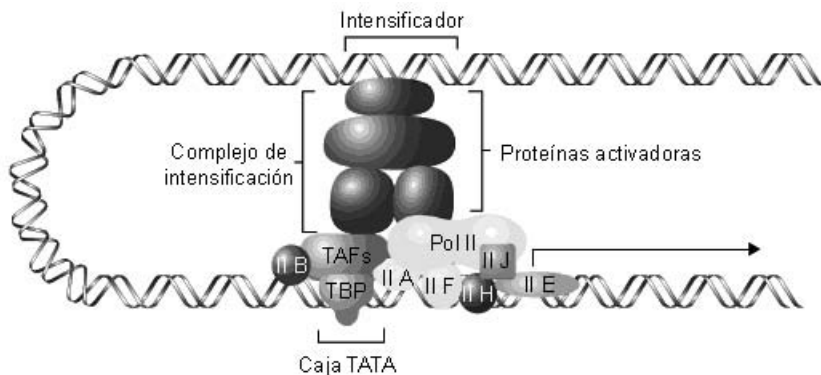
tores varían en cuanto a la localización y organización. En general, podemos destacar que la porción promotora de la transcripción suele incluir las cajas GC, CCAAT y TATA, donde esta última constituye el núcleo del promotor y es donde se une la ARN polimerasa II. Otras secuencias reguladoras, como la caja CCAAT, constituyen elementos de las porciones promotoras que se ubican cerca del promotor.

Por su parte, los intensificadores (secuencias de ADN) que controlan la tasa de transcripción pueden ubicarse después, antes o dentro del gen que se expresa. Estas secuencias pueden interactuar con diferentes factores de transcripción y con proteínas reguladoras.

Un aspecto a tener en cuenta es que en las células eucariotas existen tres ARN polimerasas para llevar a cabo el proceso de transcripción (ARN polimerasa I, ARN polimerasa II, ARN polimerasa III). El promotor para cada tipo de ARN polimerasa se acopla a diferentes factores de transcripción. Los factores de transcripción generales regulan el comienzo de la transcripción, estableciendo la plataforma para la unión del ARN polimerasa y el

comienzo del proceso. Existen diferentes factores de transcripción que pueden unirse a los lugares intensificadores, modificando la tasa de transcripción (factores positivos o activadores y factores negativos o represores).

Los factores que se unen a los intensificadores pueden interactuar con proteínas reguladoras del complejo de transcripción.



**Figura 5.** Niveles de regulación de la expresión génica en eucariotas.

También se tienen que movilizar los coactivadores que acoplan las proteínas precisas para la transcripción. Algunos factores de transcripción presentan dominios que se unen a coactivadores.

Además de la metilación del ADN, la regulación postranscripcional es muy importante. El transcrito primario se modifica antes del proceso de traducción. El *splicing* alternativo puede generar diferentes formas de ARNm a partir de un solo ARNm. De esta forma, la expresión de un gen puede dar lugar a un conjunto de proteínas estructuralmente diferentes.

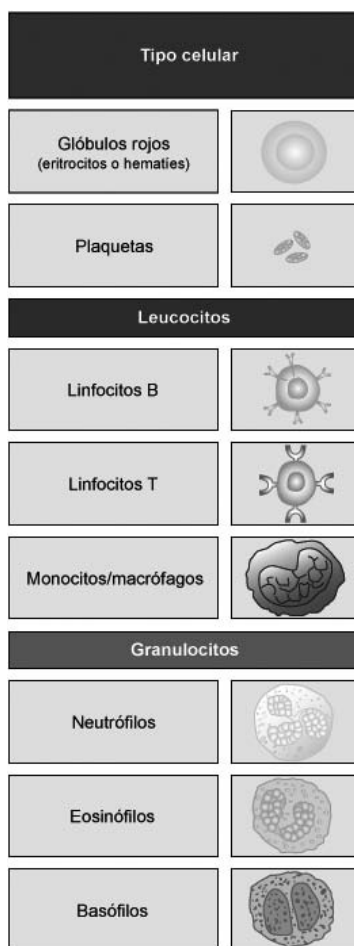
Recientemente, se ha puesto de manifiesto un mecanismo que podría ser importante en la regulación de la expresión génica: el silenciamiento. Existen diferentes moléculas de ARN que actúan en el ámbito nuclear, modificando la estructura de la cromatina y generando un silenciamiento génico.

Una vez que el ARNm se encuentra procesado y transportado al citoplasma de la célula para poner en marcha el proceso de traducción, se puede regular la expresión génica actuando sobre la estabilidad del mensajero. Parece ser que la estabilidad de algunos ARNm se puede controlar y regular mediante ARN cortos. Además, también es posible regular la estabilidad del mensajero actuando sobre el nivel de traducción: la traducción controla la estabilidad del ARNm.

## 2. Sistema inmunitario

El sistema inmunitario está compuesto por un conjunto de células y moléculas cuya reacción coordinada y agregada se pone en marcha ante estímulos intrusos en nuestro organismo.

El sistema inmunitario tiene como función la protección del cuerpo contra las infecciones causadas por patógenos y, al mismo tiempo, debe mantener la tolerancia hacia los componentes del propio organismo. Por este motivo, este sistema ha desarrollado todo un conjunto de reacciones muy variadas apropiadas para combatir los diferentes agentes agresores sin dañar las propias células. Dichas reacciones conforman un mecanismo que denominamos **respuesta inmunitaria**.



**Figura 6.** Esquema de los diferentes tipos celulares presentes en la sangre.

Es necesario tener presente que, a pesar de que fisiológicamente el sistema inmunitario se encuentra orientado a responder contra microorganismos infecciosos, a veces diferentes moléculas que carecen de carácter patógeno puede poner en marcha su respuesta.

Los tejidos linfoides presentan tanto órganos primarios como secundarios:

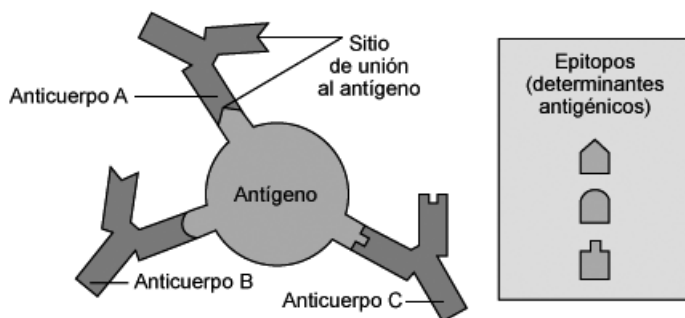
- 1) Los **órganos linfoides primarios** están compuestos por:
  - Médula ósea.
  - Timo.
- 2) Los **órganos linfoides secundarios** están compuestos por:
  - Bazo.
  - Ganglios linfáticos.
  - Otros tejidos linfoides.

## 2.1. Tipos de respuesta inmunitaria

Con el fin de defender al cuerpo de las infecciones, en primer lugar se debe reconocer el patógeno para poder establecer la respuesta más adecuada. En la respuesta inmunitaria podemos destacar dos mecanismos de defensa claramente diferenciados: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.

- 1) **Inmunidad innata:** mecanismo basado en una respuesta inespecífica a la lesión del tejido por parte de un organismo invasor, mediante la que se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se intenta destruir el patógeno. Esta respuesta es de acción muy rápida, sucede de la misma forma cada vez que se repite una infección y se caracteriza por desarrollar un mecanismo inespecífico de reconocimiento del patógeno. Tiene lugar en las primeras etapas de la infección, ya que constituye la primera línea de defensa, y su finalidad consiste en destruir el patógeno o mantenerlo bajo control mientras se desarrollan los mecanismos de respuesta específica. Los agentes extraños son atacados de manera generalizada por fagocitos (monocitos/macrófagos y neutrófilos). Los fagocitos son capaces de reconocer directamente algunos patógenos, ingerirlos y destruirlos; concretamente, los macrófagos segregan unas proteínas denominadas *citocinas*, que atraen a nuevos fagocitos al núcleo de la infección y facilitan la respuesta inflamatoria. Asimismo, existe un grupo de proteínas séricas, que forman el denominado sistema de complemento, con la función de eliminar los patógenos y controlar la respuesta inflamatoria. De forma añadida, también se debería incluir dentro de la inmunidad innata las barreras físicas y químicas existentes en nuestro organismo, que aportan el primer escollo que han de solventar los patógenos para penetrar en él. La diversidad de la inmunidad innata es limitada y su memoria es nula.

- 2) **Inmunidad adaptativa:** donde se producen dos tipos de reacciones específicas: una generada por células y la otra dirigida químicamente. Se trata, por lo tanto, de una respuesta de acción lenta y cuenta con mecanismos muy específicos de reconocimiento del patógeno, con una capacidad extraordinaria de memoria inmunológica, de forma que la magnitud y la capacidad de respuesta aumentan con cada exposición al patógeno. Los responsables de este mecanismo de defensa son los linfocitos B y T.



**Figura 7.** Representación de los determinantes antigénicos.

En la imagen se puede observar cómo tres anticuerpos diferentes (anticuerpo A, anticuerpo B y anticuerpo C) se unen a diferentes determinantes antigénicos (también denominados *epitopos*). Observa que el sitio de unión al antígeno coincide exactamente con la estructura del anticuerpo. Fuente: adaptado de Campell y Reece (2007).

Cuando se reconoce el antígeno, se produce la activación de los linfocitos, así como su proliferación y diferenciación, con el fin de eliminar el patógeno; de la misma manera, se generan linfocitos de memoria, con la capacidad de aumentar su respuesta efectiva ante próximas exposiciones al mismo agente agresor. La diversidad de la inmunidad adaptativa es muy amplia.

El sistema inmunitario tiene dos mecanismos de reacción ante la agresión: una respuesta rápida e inespecífica y una respuesta más tardía, pero con un alto grado de especificidad. Además debemos tener presente que los mecanismos (inmunidad innata y adaptativa) interactúan de manera que algunos microorganismos han evolucionado para derivar en una resistencia a la inmunidad innata, necesitándose la puesta en marcha de la inmunidad adaptativa para poder suprimirlos. De forma añadida, es habitual que la reacción de la inmunidad innata también active a la inmunidad adaptativa.

## 2.2. Inmunidad innata

La inmunidad innata procede de dos formas frente a los microorganismos: en primer lugar, frena su acceso al organismo, y en segundo lugar, los erradica, o restringe su desarrollo en los tejidos invadidos.

Para obstaculizar la entrada de los microorganismos en el cuerpo, contamos con epitelios continuos que actúan de defensas físicas. Si por cualquier cosa un microorganismo fuera capaz de atravesar dichas protecciones, en el tejido subepitelial se encuentran los macrófagos. De esta forma, dicho microorganismo se podría unir a los receptores de superficie de los macrófagos y podría ser ingerido. Los macrófagos también disponen de receptores que reconocen diferentes elementos de los microorganismos y generan su activación. Así, un macrófago activado es capaz de secretar citocinas, que estimulan la puesta en marcha de dispositivos de atracción al foco de la infección de otros leucocitos desde los vasos sanguíneos, como, por ejemplo, de los neutrófilos. Asimismo, los macrófagos liberan diferentes enzimas lisosómicas y productos reactivos del oxígeno destinados a la eliminación del microorganismo en cuestión.

Las citocinas actúan como señales dentro del sistema inmunitario. En el caso de los virus, se liberan unas citocinas denominadas *interferones* y se activan los **linfocitos citolíticos naturales**, o también conocidos como *células NK* (abreviatura del inglés *natural killers*), que son células que utilizan receptores con una diversidad más limitada, en comparación con los receptores de antígenos de los linfocitos B o T, para reconocer y eliminar a las células infectadas. Estas células eliminan a las células infectadas por los virus u otros microorganismos intracelulares.

Un aspecto importante a tener presente en este contexto es la respuesta inflamatoria. Ésta es una respuesta inespecífica, que se pone en marcha en contra de las agresiones del medio externo. Son varios los agentes que inducen esta respuesta (agentes inflamatorios), sucediendo únicamente en tejidos conectivos vascularizados. Su objetivo es múltiple, ya que permite reparar el tejido, en el caso de que se haya dado alguna alteración estructural, y permite bloquear y eliminar al microorganismo infiltrado en el organismo. La activación y el acopio regional de leucocitos para eliminar a los microorganismos forman parte de esta respuesta.

Si un patógeno ha atravesado las barreras epiteliales y los macrófagos no han podido eliminarlo, podría llegar al torrente sanguíneo. En el torrente sanguíneo, el sistema inmunitario innato vuelve a obstaculizar su paso, dado que el microbio podría entrar en contacto con las proteínas plasmáticas de la inmunidad innata. Entre estas proteínas, tiene un interés especial el **sistema de complemento**. Hemos de tener presente que los anticuerpos que pueden haberse liberado por la presencia del microbio pueden activar las proteínas del complemento.

Asimismo, la propia superficie del patógeno también puede activarlas, lo que induce a la producción de una serie de moléculas que pueden generar perforaciones en las mem-

branas de las células del patógeno, cubrirlo para favorecer su fagocitosis posterior y estimular los procesos flogísticos.

En definitiva, la inmunidad innata está presente antes de producirse el encuentro con el patógeno, activándose con rapidez y estimulando las respuestas inmunitarias adaptativas (más potentes y especializadas).

### ***2.2.1. Reconocimiento del patógeno e inmunidad innata***

Los componentes del sistema de inmunidad innata presentan unos receptores capaces de unirse a los productos microbianos que estimulan este tipo de inmunidad. Dichos receptores se denominan **receptores para e lreconocimiento de patrones**. Asimismo, los elementos de los patógenos que activan la inmunidad innata adoptan el nombre de **patrones moleculares asociados a patógenos**; se trata de estructuras compartidas por las clases de microbios.

Los receptores para el reconocimiento de patrones pueden expresarse en células epiteliales, en células endoteliales, en células dendríticas, en neutrófilos, en macrófagos, en linfocitos, etc.

En el caso de la inmunidad innata, los receptores presentan una especificidad hacia los componentes compartidos de los patógenos. Evolutivamente, el sistema de inmunidad innata se ha desarrollado para presentar una alta especificidad a la hora de reconocer los productos de los patógenos que resultan esenciales para su conservación y supervivencia, de modo que éstos no pueden deshacerse de aquello que el sistema inmunitario innato puede reconocer y, por lo tanto, que sirve para detectarlos.

Teniendo presente que los patógenos pueden mutar y perder algunos productos que son la diana del sistema inmunitario adaptativo, el sistema de reconocimiento de la inmunidad innata proporciona grandes ventajas, en comparación con la inmunidad adaptativa.

Los receptores se encuentran codificados en la línea germinal (diversidad limitada) y presentan una distribución no clonal, de modo que nos encontramos con los mismos receptores en todas las células de la misma estirpe. De esta forma, se estima que el sistema de inmunidad innata es capaz de reconocer unos 103 patrones moleculares distintos. Esta capacidad de reconocimiento es limitada y restringida si la comparamos con el sistema de inmunidad adaptativo, ya que este último puede reconocer unos 107 antígenos diferentes.

El sistema de inmunidad innata es capaz de distinguir las células del organismo de otros elementos externos, reconociendo a los patógenos y no a las células anfitrionas (especificidad hacia los microbios), a diferencia de la inmunidad adaptativa, ya que ésta última se basa en una selección contra los linfocitos autorreactivos (eliminación de los linfocitos para los antígenos propios). De igual forma, el sistema de inmunidad innata también es capaz de realizar cierto reconocimiento de las células del organismo que han quedado lesionadas o que han sido agredidas por los patógenos.

En cuanto a las clases de receptores, podemos distinguir dos tipologías:

- 1) **Receptores solubles**, ubicados en la sangre y en el espacio líquido extracelular, que son los encargados de facilitar la supresión de los patógenos en estos medios al estimular los mecanismos de eliminación extracelular de los patógenos y al estimular su captación por parte de las células.
- 2) **Receptores asociados a las células**, que pueden estar implicados en la transmisión de señales en las células que se expresan para inducir efectos proflogísticos y antimicrobianos y en la facilitación de la captación del patógeno por parte de la célula. Se trata de receptores que se ubican en la membrana celular, en las membranas de las vesículas endosómicas y en el citoplasma.

Dentro de los receptores asociados a las células y localizados en las membranas (celular o endosómica) nos encontramos con la familia más importante de **receptores para el reconocimiento de patrones de tipo toll**, también denominados **RTT**. El ser humano dispone de 11 tipos diferentes de RTT que se expresan en células epiteliales, células endoteliales, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. Los RTT participan en el reconocimiento de diferentes tipos de moléculas, como los ácidos nucleicos microbianos, los azúcares, los glucolípidos y las proteínas. Este tipo de receptores desencadenan unas cascadas de señalización intracelular que permiten la captación de proteínas adaptadoras, la captación y activación de proteinquinasas, la activación de factores de transcripción y la transcripción de genes. Los productos de la expresión genética derivados van desde citoquinas inflamatorias (FNT, IL-1, IL-12) y quimiocinas (IL-8, MCP-1, RANTES), pasando por moléculas de adhesión endotelial (selectiva E) y moléculas coestimuladoras (CD80, CD86), hasta citoquinas antivíricas (INF- $\alpha/\beta$ ).

Además de los RTT, en el sistema de inmunidad innata se dan otros receptores de membrana y citoplasmáticos, que se localizan en diferentes tipos de células. Algunos de estos receptores participan en la captación de los patógenos por parte de los fagocitos, mientras que otros están implicados en la puesta en marcha de señales activadoras que facilitan la repuesta flo-gística y la eliminación de los microbios. Los principales tipos son los siguientes:

- proteínas con un dominio para la activación y el reclutamiento de caspasas (CARD),
- las moléculas citoplasmáticas NLR (NACHT-LRR),
- las lectinas de tipo C (receptor de manosa),
- los receptores fagocíticos (SRB1, CD36, CD68, etc.),
- los receptores N-formil Met-Leu-Phe (FPR y FPRL1), etc.

### **2.2.2. Función y principales componentes**

Dentro del sistema inmunitario innato podemos distinguir cuatro tipos de componentes:

- Barreras.
- Proteínas efectoras circulantes.



- Células efectoras.
- Citocinas.

En la siguiente tabla se resumen los principales elementos dentro de cada componente y sus funciones:

**Tabla I.** Principales elementos de cada componente del sistema inmunitario y sus funciones

<b>Elementos del sistema de inmunidad innata</b>		
<b>Barreras</b>	Linfocitos B-1 e intraepiteliales /mastocitos Defensinas/catelicidina Capas epiteliales	Eliminación de los microbios e inflamación Eliminación de los microbios Obstaculización del acceso de los microbios
<b>Proteínas efectoras</b>	Pentraxinas  Complemento  Colectinas y ficolinas	Opsonización de los microbios y activación del sistema de complemento Opsonización y eliminación de los microbios y activación de los leucocitos Opsonización de los microbios y activación del sistema de complemento
<b>Células efectoras</b>	Linfocitos NK  Fagocitos mononucleares (monocito/macrófago)  Neutrófilos  Células dendríticas	Activación de los macrófagos y lisis de las células infectadas Secreción de citocinas para favorecer los procesos flogísticos y de fagocitosis y eliminación de los microbios Fagocitosis y eliminación preliminar de los microbios Fagocitosis, presentación de los antígenos microbianos a los linfocitos T, secreción de citocinas y reconocimiento de virus endocitados
<b>Citocinas</b>	IL-1 IL-10 IL-12 IL-15 FNT, quimiocinas INF- $\alpha$ , $\beta$  INF- $\gamma$ FTG- $\beta$	Procesos flogísticos Control procesos flogísticos Síntesis de INF- $\gamma$ por los linfocitos T y NK Proliferación de los linfocitos NK Procesos flogísticos Resistencia a la infección por parte de virus Activación de los macrófagos Control procesos flogísticos

Abreviaturas. INF: interferon; IL: interleucina; NK: linfocito natural killer o citolítico natural; FTG- $\beta$ : factor transformador del crecimiento ; FNT: factor de necrosis tumoral.

Nuestra **piel** y las **superficies mucosas** de los aparatos respiratorio y digestivo nos separan físicamente de los microbios presentes en el medio externo. Si algún objeto punzante desgarrara la piel, al perder su integridad dicho epitelio continuo nos expondría a una potencial infección. De forma añadida a esta separación y barrera física, es necesario destacar que algunos leucocitos y las células que conforman los epitelios son capaces de sintetizar diferentes moléculas que desempeñan una función antimicrobiana. Dentro de estas moléculas destacan dos familias: las catelicidinas y las defensinas.

Las catelicidinas y las defensinas son péptidos conferidos de propiedades antimicrobianas.

En las cavidades serosas y en las barreras epiteliales podemos encontrar células linfocitarias que son capaces de reconocer a algunos patógenos y de proferir una respuesta para inducir su eliminación: los linfocitos B-1 y los linfocitos intraepiteliales. Además de linfocitos también hay mastocitos presentes que liberan citocinas y mediadores lipídicos para estimular las respuestas flogísticas.

Las barreras epiteliales constituyen el primer bastión en nuestra defensa de los patógenos.

Con relación a las **proteínas efectoras**, es necesario destacar que existen diferentes moléculas solubles capaces de reconocer patrones ligados a los microbios. Algunas de las proteínas del sistema de inmunidad innata actúan marcando a los patógenos para su fagocitosis por los macrófagos y neutrófilos. Este proceso de marcaje se denomina *opsonización*.

Las **pentraxinas**, las **colectivas** y las **ficolinas** son moléculas solubles presentes en el plasma que al unirse a los ligandos de los patógenos estimulan su depuración a través de mecanismos dependientes o independientes del sistema de complemento.

El **sistema de complemento** está constituido por un agregado de proteínas plasmáticas que al activarse genera un conjunto de productos que estimulan la fagocitosis y la destrucción de los patógenos, además de favorecer las respuestas flogísticas. Podemos destacar tres vías de activación del sistema de complemento:

- a) La **vía clásica** (detección de anticuerpos IgM, IgG1 o IgG3 ligados a la superficie del patógeno).
- b) La **vía alternativa** (estructuras presentes en el propio patógeno).
- c) La **vía de la lectina** (proteína plasmática de lectina de unión a la manosa).

Las tres vías inducen la escisión de la proteína C3, quedándose el fragmento más grande (C3b) depositado sobre la superficie del microbio para actuar como una opsina que lo marque para su posterior fagocitosis. Asimismo, se escinde la proteína C5 en dos fragmentos: C5a y C5b. El fragmento pequeño (C5a) estimula los procesos flogísticos y favorece la llegada de los neutrófilos al foco de la infección. El fragmento grande (C5b) induce la formación de un agregado de proteínas con la C6, C7, C8 y C9 en aras de provocar la lisis del patógeno a través de los poros de membrana.

Por lo que se refiere a las **células efectoras**, las **células NK** son linfocitos capaces de reconocer a sus ligandos sobre las células que se encuentran infectadas o sobre aquellas que han sido agredidas, de tal forma que inducen su eliminación. Este tipo de linfocitos reaccionan frente a la citocina IL-12 secretada por los macrófagos, secretando la citocina INF- $\gamma$ , que a su vez activa a los macrófagos para que eliminen a los microbios que han fagocitado. El reconocimiento por parte de los linfocitos NK de las células que han sido infectadas parece estar regulado por una combinación de receptores activadores e inhibidores. Los receptores inhibidores son capaces de reconocer las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I. Por ello, las células NK no eliminan las células del organismo no infectadas, pero sí aquellas en las que se ve reducida su expresión (característica de las infectadas por agentes víricos). De esta forma, si la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de clase I queda inhibida, el receptor inhibidor de la células NK no se moviliza y el activador desencadena sin restricción alguna la destrucción de la célula y la secreción de citocinas.

En definitiva, las células NK forman parte de un sistema de defensa orientado a la eliminación de los patógenos intracelulares en tanto que son capaces de eliminar las células infectadas y de sintetizar la citocina INF- $\gamma$  para elicitar la destrucción del microbio fagocitado por los macrófagos.

Los **fagocitos mononucleares** (monocitos y macrófagos) son leucocitos, cuya función principal es la de fagocitar diferentes elementos, como bacterias, células muertas, células tumorales, etc. Son células que participan en la activación de los linfocitos. Se calcula que su ciclo vital va de días a meses y que las concentraciones medias por milímetro cúbico de sangre son de unos 400. Los monocitos no están diferenciados por completo, ya que entran en la sangre justo después de dejar la médula ósea. Cuando la célula entra en los tejidos, madura y se convierte en macrófago.

Los macrófagos son células capaces de generar citocinas que facilitan los procesos flogísticos y la recuperación del tejido en los focos infecciosos.

Los **neutrófilos** son granulocitos que intervienen en las fases iniciales de las respuestas flogísticas. En pocas horas son capaces de migrar hacia los focos de infección. Su función principal se decanta por la fagocitosis de agentes extraños, especialmente bacterias. Su ciclo vital va de horas a días y las concentraciones medias por milímetro cúbico de sangre son de unos 5.000.

Tanto los neutrófilos como los macrófagos son capaces de eliminar los microbios fagocitados mediante la generación de ERO, óxido nítrico y enzimas en los fagolisosomas.

Por otro lado, los neutrófilos y los monocitos emigran desde la sangre hacia el foco inflamatorio. El proceso subyacente es algo complejo, pero a grandes rasgos podemos decir que las citocinas (por ejemplo, FNT y IL-1), generadas en los focos inflamatorios como respuesta al patógeno (los macrófagos que han entrado en contacto con microbios generar estas moléculas), inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que conforman los capilares (selectinas, quimiocinas y ligandos de las integrinas).

Gracias a dichas moléculas, los neutrófilos sanguíneos y los monocitos se pueden fijar a la pared del vaso. Es necesario tener presente que este mismo mecanismo también atrae a los linfocitos T hacia las zonas de infección.

Las **células dendríticas** expresan receptores para el reconocimiento de patrones y son capaces de secretar citocinas. Asimismo, presentan una capacidad fagocítica importante. Dentro de esta tipología de células, un subtipo especializado (las plasmocitoides) son capaces de reconocer a los virus endocitados y de secretar interferones de tipo I. Las células dendríticas también participan en la inmunidad adaptativa al fagocitar a los patógenos y presentar los antígenos a los linfocitos T.

Con relación a las **citoquinas**, hemos de tener presente que estas moléculas atraen a los leucocitos y los activan, además de generar alteraciones integrales, como el acrecentamiento en la síntesis de células efectoras y de las proteínas que potencian las respuestas en contra de los patógenos.

Las reacciones del sistema de inmunidad innata expresan señales que actúan en concordancia y en equilibrio con los antígenos para favorecer la diferenciación y la proliferación de linfocitos T y B específicos frente a dicho antígeno.

### 2.3. Inmunidad adaptativa

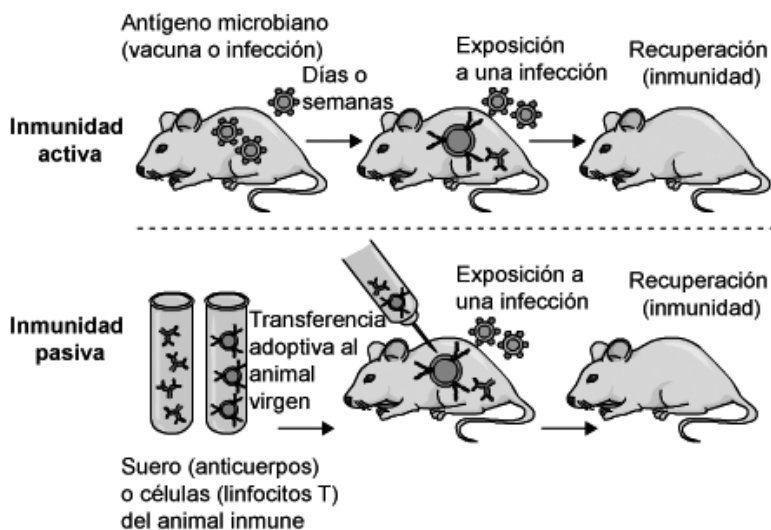
La inmunidad innata se activa en las primeras fases de la respuesta a los microbios. No obstante, muchos patógenos han evolucionado desarrollando características que les ha posibilitado sobrevivir a los diferentes mecanismos de inmunidad innata. En contra de dichos patógenos, el organismo dispone de otros mecanismos más especializados que pueden dar cuenta de ellos: los mecanismos de inmunidad adaptativa.

Las células que conforman el sistema de inmunidad adaptativa incluyen las células presentadoras de antígenos, los linfocitos específicos y las células efectoras capaces de destruir al patógeno.

Dentro de la inmunidad adaptativa es necesario hacer una división inicial con relación al tipo de respuesta acontecida. Por un lado, tenemos la **inmunidad dirigida por células**, también conocida como inmunidad celular, y por otro, la **inmunidad dirigida químicamente**, también conocida como inmunidad humoral.

Los linfocitos son las únicas células del organismo que presentan la capacidad de reconocimiento de diferentes determinantes antigénicos para distinguirlos de manera específica.

La **inmunidad dirigida por células** depende fundamentalmente de las células T (linfocitos T). Existen ciertas bacterias y virus que pueden proliferar y perdurar en el interior de células huésped, donde las sustancias químicas liberadas por el sistema inmunitario no les afecta. En este contexto entran en acción los linfocitos T para destruir las células infectadas por el microbio intracelular. Por lo tanto, se trata de una respuesta crítica para defender el cuerpo de los microbios intracelulares.



**Figura 8.** Inmunidad activa y pasiva.

Supongamos que una persona está en contacto con un antígeno específico. Decimos que tiene experiencia inmunitaria para dicho antígeno. Cuando esto sucede, la forma de inmunidad que se pone en marcha la denominamos **inmunidad activa**, dado que hay una reacción activa en contra del antígeno. No obstante, cuando una persona desarrolla inmunidad a un antígeno específico sin haber estado expuesta al mismo debido a la transmisión de linfocitos o de suero de otra persona con inmunidad específica hacia dicho antígeno, hablamos de **inmunidad pasiva**. La inmunidad activa es específica y presenta memoria, mientras que la inmunidad pasiva, a pesar de presentar especificidad, carece de memoria.

Los linfocitos T son células capaces de reconocer los antígenos de los microorganismos intracelulares para destruir los microorganismos y las células infectadas.

La **inmunidad dirigida químicamente** depende del producto de secreción de los linfocitos B, los anticuerpos. Estas moléculas son capaces de reconocer a los antígenos de diferentes microorganismos, neutralizando la infección y señalándolos para su destrucción por parte de diferentes dispositivos efectores. Se trata de una respuesta crítica para defender el cuerpo de los microbios extracelulares y de las toxinas liberadas por éstos.

En definitiva, los linfocitos B son células capaces de reconocer antígenos extracelulares para diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

La inmunidad adaptativa presenta una capacidad elevada de **respuesta diferencial y específica** para los diferentes microorganismos y moléculas, lo que le confiere una gran eficacia defensiva. Asimismo, es capaz de reaccionar ante una gran variedad de antígenos diferentes. Esta **diversidad en su respuesta** proviene de la variabilidad estructural que presentan los receptores linfocíticos en los sitios de unión a los antígenos.










La diversidad resulta fundamental para que nuestro organismo se encuentre protegido frente a los múltiples patógenos existentes en el medio. La inmunidad adaptativa dispone de **memoria**, en tanto que cuando una persona se encuentra expuesta a un antígeno ajeno se facilitan las sucesivas reacciones (reacciones inmunitarias secundarias) ante dicho antígeno. Estas respuestas secundarias se caracterizan por ser cualitativamente diferentes y por presentar una capacidad de reacción más extensa y rápida. A medida que el organismo se ve expuesto reiteradamente a un determinado antígeno, se amplifica el clon de linfocitos que expresan receptores específicos frente a dicho antígeno (expansión clonal), lo cual aumenta la eficiencia de la respuesta para la destrucción del antígeno y permite una reacción rápida delante de microorganismos patógenos que se dividen con celeridad. La memoria y la especificidad constituyen dos propiedades de la inmunidad adaptativa, que nos permiten establecer una respuesta elevada tras la activación repetida o constante del mismo antígeno y, por tanto, luchar contra las infecciones sostenidas o las sufridas en sucesivas ocasiones.

Existen microorganismos patógenos que pueden poner en marcha la inmunidad mediada por células. Además, dependiendo de si el microorganismo actúa extracelular o intracelularmente, esta respuesta implicará a diferentes poblaciones celulares. De igual modo, otros microorganismos diferentes pondrán en marcha la inmunidad mediada químicamente. Con lo cual, nos encontramos en un contexto en el cual, dependiendo del tipo de microorganismo, la respuesta del sistema inmunitario estará adaptada al mismo. La **especialización** de la respuesta inmunitaria nos proporciona unas condiciones óptimas para poner en marcha respuestas a medida, para defender a nuestro organismo de cada tipología específica de microorganismos.

El sistema inmunitario presenta la capacidad de reconocer los antígenos del propio organismo sin generar una respuesta de lucha contra los mismos. Esta propiedad de **tolerancia** hacia el propio organismo resulta crítica para evitar las reacciones ofensivas frente a los propios tejidos, sin mermar los mecanismos específicos diversos que nos evitan una infección. De este modo, los linfocitos que disponen de receptores en contra de los antígenos propios son eliminados y se favorece el contacto de linfocitos a otros antígenos de nuestro cuerpo para facilitar su inactivación funcional o eliminación cuando sean reactivos hacia los propios tejidos sin menoscabar el repertorio de linfocitos específicos dirigido a los antígenos ajenos.

Es necesario tener presente que cuando el sistema destruye un antígeno ajeno, pasa a un estado de reposo (homeostasis) que permite su recuperación funcional y que lo prepara para poder responder en contra de otros antígenos. Cuando un patógeno ha sido eliminado, los linfocitos sucumben por apoptosis, dado que el estímulo que induce su activación ya no está presente en el organismo.

En próximos apartados analizaremos las principales estrategias de las que requiere la inmunidad adaptativa para luchar contra los patógenos. En general, podemos decir que cuenta con tres estrategias claramente diferenciadas. En primer lugar, veremos que un

	Inmunidad dirigida químicamente	Inmunidad dirigida por células	
Microorganismo	 Microorganismos extracelulares	 Microorganismos fagocitados en un macrófago	 Microorganismos intracelulares (por ejemplo, virus) multiplicándose en el interior de la célula
Linfocitos de respuesta	 Linfocito B	 Linfocito T cooperador	 Linfocito T citotóxico
Mecanismo efector	 Anticuerpo segregado		
Transferencia por	Suero (anticuerpos)	Células (linfocitos T)	Células (linfocitos T)
Funciones	Bloqueo de las infecciones y eliminación de los microbios extracelulares	Activación de los macrófagos para destruir los microbios fagocitados	Destrucción de las células infectadas y eliminación de los reservorios de infección

**Figura 9.** Representación esquemática de las principales diferencias entre la inmunidad dirigida químicamente y la inmunidad dirigida por células.

La inmunidad dirigida químicamente se centra en la liberación de anticuerpos por parte de los linfocitos B, transfiriéndose por el suero para eliminar a los microbios extracelulares y bloquear el proceso infeccioso. La inmunidad dirigida por células se centra en el papel funcional de los linfocitos T, que actúan sobre los microorganismos intracelulares, aquellos que han sido fagocitados por macrófagos y aquellos que se encuentran en el interior de células infectadas. Los linfocitos T cooperadores ponen en marcha la activación de los macrófagos para eliminar los microorganismos que han sido fagocitados por éstos, mientras que los linfocitos T citotóxicos eliminan a las células del organismo infectadas por el microorganismo.

Fuente: adaptado de Abbas y col. (2008).

tipo especializado de célula (un linfocito T citotóxico) es capaz de destruir las células de nuestro organismo que han sido infectadas por los patógenos y que se encuentran posicionadas en localizaciones adonde no pueden llegar los anticuerpos. En segundo lugar, otro tipo de células (los linfocitos B) secreta anticuerpos que se unirían a los microorganismos que quedan fuera de las células, impidiendo una potencial infección de las células del organismo y estimulando su destrucción por parte de los fagocitos. En tercer lugar, los linfocitos T cooperadores son capaces de reconocer los antígenos del patógeno situados sobre la superficie de células especializadas denominadas *presentadoras de antígenos* y de liberar citocinas para estimular la activación de los macrófagos, los procesos flogísticos y la activación (proliferación y diferenciación) de los linfocitos T y B.

En definitiva, la inmunidad adaptativa genera una cantidad ingente de células linfocitarias a lo largo de su maduración y cuando es estimulada por patógenos diversos. Entre todas las células producidas, selecciona las más adecuadas para luchar contra el microorganismo en cuestión. Estos **mecanismos de selección** posibilitan que su respuesta sea altamente eficaz.

### ***2.3.1. ¿Cómo son las distintas células que están implicadas en la inmunidad adaptativa y cómo maduran?***

En primer lugar, hemos de tener presente que para la puesta en marcha de la inmunidad adaptativa es necesario la captación de los antígenos ajenos y su exposición ante los linfocitos. Las células que se encargan de estos mecanismos se denominan **células presentadoras de antígenos**. Existen diferentes tipologías de células presentadoras de antígenos.

Tal como hemos visto hasta el momento, los **linfocitos B** son células capaces de reconocer a los antígenos solubles y de transformarse en células secretoras de anticuerpos. Las primeras fases madurativas de estas células transcurren en la médula ósea.

Por su parte, los **linfocitos T** pueden dividirse en diferentes tipos claramente diferenciados:

- 1) **Linfocitos T cooperadores**. Son capaces de reconocer a los antígenos que se sitúan en la superficie de las células presentadoras de antígeno y de segregar citocinas para activar los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos, para facilitar los procesos de inflamación y para activar la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B.
- 2) **Linfocitos T citotóxicos**. Son capaces de reconocer a los antígenos presentes sobre las células infectadas destruyéndolas.
- 3) **Linfocitos T reguladores**. Son capaces de reducir la respuesta inmunitaria impidiéndola, por ejemplo, para evitar las reacciones ofensivas frente a los propios tejidos.

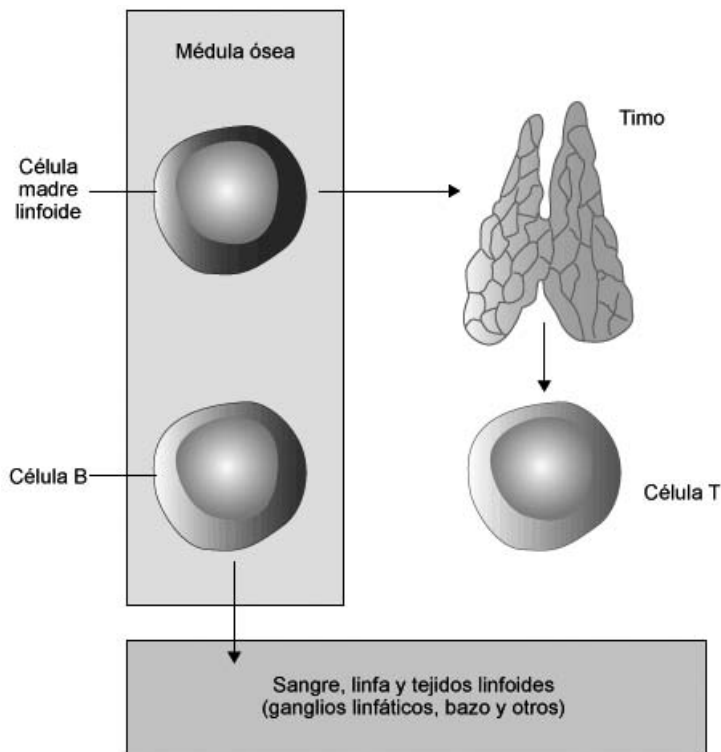


### Subdivisión de linfocitos

Los linfocitos pueden subdividirse al tener presente el receptor del antígeno, la especificidad y su funcionamiento. De esta forma, los linfocitos T podrían dividirse en linfocitos  $T_{\alpha\beta}$  y en linfocitos  $T_{\alpha\beta}$ . Dentro de los linfocitos  $T_{\alpha\beta}$ , podemos distinguir los linfocitos T cooperadores  $CD4^+$ , los linfocitos T citotóxicos  $CD8^+$  y los linfocitos T reguladores. Los linfocitos  $T_{\alpha\beta}$  presentan funciones cooperadoras y citotóxicas, participando en la inmunidad innata. Además de los linfocitos T, estarían los linfocitos B, los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos NKT. Los linfocitos citolíticos naturales participan en la eliminación de las células infectadas por virus o agredidas (inmunidad innata) y los NKT, en la supresión o activación de las respuestas inmunitarias adaptativas.

Los linfocitos maduros se desarrollan en los **órganos linfáticos generadores** a partir de las células progenitoras de la médula ósea. Estas células completan su maduración en la misma médula ósea (linfocitos B) o en el timo (linfocitos T).

En los **tejidos linfáticos periféricos** es donde tienen lugar las respuestas inmunitarias a los antígenos extraños.



**Figura 10.** Maduración de los linfocitos.

Fuente: adaptado de Campell y Reece (2007).

### 2.3.2. Fases de la inmunidad adaptativa

La respuesta inmunitaria de tipo adaptativo se puede dividir en varias fases, que van desde la captación y presentación del antígeno hasta la memoria inmunitaria. Vamos a hacer una breve descripción de las mismas.

En primer lugar, es necesario tener presente que la respuesta adaptativa necesita de mecanismos preparados para poder captar los patógenos, aglutinarlos en una ubicación específica y presentar sus antígenos a las células linfocitarias. La concentración de un antígeno que sea claramente identificable y reconocible en una ubicación concreta facilita que el linfocito específico para dicho patógeno lo pueda encontrar. Las células dendríticas presentadoras de antígenos transportan los antígenos hasta los ganglios linfáticos de drenaje y afianzan su ubicación en las zonas ganglionares por las que transitan los linfocitos T vírgenes. Estas células exponen los antígenos de los microorganismos a los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> vírgenes y desencadenan las reacciones adaptativas hacia los antígenos de tipo proteico. Las células presentadoras de antígenos que se localizan en los tejidos conjuntivos y en las regiones epiteliales cogen los patógenos, digieren sus proteínas en forma de péptidos y los presentan en su membrana unidos a los componentes del complejo principal de histocompatibilidad. Es necesario destacar la existencia de células presentadoras de antígenos que los exponen a los linfocitos B. Asimismo, los propios patógenos, sin ser presentados en sus membranas por células especializadas, también pueden ser reconocidos en los ganglios linfáticos y en el bazo por linfocitos B concretos.

¿Cómo se lleva a cabo el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos? Es necesario tener presente que cuando un antígeno penetra en el organismo, ya están presentes un agregado heterogéneo y varios linfocitos que han madurado en los órganos linfáticos en ausencia de antígenos. El antígeno selecciona los linfocitos específicos y los activa. Este proceso se denomina **selección clonal**, dado que los clones específicos frente a un antígeno concreto se activan por su presencia. Por lo que se refiere a los linfocitos B, estas células recurren a sus receptores de antígeno para poder reconocer una gran diversidad de tipologías químicas de antígenos diferentes. Tanto la proliferación como la diferenciación de los linfocitos se desatan por la movilización de los receptores antigénicos y de otras señales. En el caso de los linfocitos T, estas células han de reconocer tanto los antígenos como los coestimuladores (moléculas inducidas por los microbios), de forma que el reconocimiento de estas últimas moléculas proporciona la certidumbre de que los linfocitos T sólo responderán a los microbios y no a otras sustancias inofensivas para el organismo, mientras que el reconocimiento de la sustancia antigénica proporciona la especificidad a la respuesta inmunitaria.

Por lo que se refiere a la puesta en marcha de los linfocitos T y la supresión de los **microbios que se encuentran dentro de las células**, es necesario tener presente que los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup>, además de estimular las respuestas de los linfocitos B, cuando se activan proliferan y se diferencian en células efectoras capaces de segregar citocinas.

En las fases iniciales de la respuesta inmunitaria, estos linfocitos segregan la citocina interleucina 2. Esta citocina desarrolla una función que se encuentra íntimamente ligada a la selección clonal, ya que es capaz de actuar como factor de crecimiento favoreciendo la proliferación de aquellos linfocitos que han sido activados por un determinado antígeno. Las células efectoras que se han diferenciado presentan la capacidad de segregar diferentes tipos de citocinas. De los órganos linfáticos, estas células migran hacia los focos de contagio que se encuentran bajo los efectos de las respuestas flogísticas correspondientes. En el momento en que una célula efectora que se ha diferenciado toma contacto con el microorganismo, se activa para poner en marcha la respuesta de eliminación del mismo. Los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> también pueden segregar la citocina interferon  $\gamma$ . Esta citocina elicit la síntesis de diferentes moléculas microbicidas en los macrófagos. Otras citocinas segregadas por estos linfocitos son aquellas que suscitan la producción de los anticuerpos inmunoglobulina E, activando a los eosinófilos, que son unos leucocitos capaces de fagocitar patógenos de gran tamaño.

Los linfocitos CD8<sup>+</sup>, por su parte, cuando se activan, proliferan diferenciándose en linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T citotóxicos son capaces de eliminar a las bacterias que han sido fagocitadas por los macrófagos y que han podido salir de las vesículas fagocíticas quedándose en el citoplasma del macrófago.

Los linfocitos T citotóxicos también pueden destruir a las células infectadas con virus localizados en su citoplasma.

¿Qué sucede con los **microbios que se encuentran fuera de las células**? ¿Cómo podemos eliminarlos? La eliminación de los microbios extracelulares corre a cuenta de los linfocitos B. Estas células pueden diferenciarse en células plasmáticas capacitadas para segregar anticuerpos. Los linfocitos B son capaces de ingerir los antígenos proteicos, degradándolos y exponiendo sus péptidos unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Una vez los péptidos del antígeno son mostrados, están listos para su posterior reconocimiento por parte de los linfocitos T cooperadores. Los antígenos proteicos elicitan la síntesis de diferentes tipos de anticuerpos, como la inmunoglobulina A, la inmunoglobulina E y la inmunoglobulina G. La inmunoglobulina G recubre los microbios marcándolos de forma previa a su fagocitosis.

Por otro lado, los antígenos de naturaleza lipídica o polisacárida suscitan la secreción de anticuerpos de la tipología de la inmunoglobulina M. Esta inmunoglobulina, junto con la G, es capaz de activar el sistema del complemento por la vía clásica, siendo sus productos finales los que estimulan la fagocitosis y la eliminación de los microorganismos.

En definitiva, podemos decir que la unión de los anticuerpos impide que los microorganismos infecten las células, convirtiéndose en un mecanismo de inmunidad adaptativa, que evita la infección de forma previa a su establecimiento. La mayor parte de los anticuerpos presenta una vida media corta, no obstante, una fracción de las células plasmáticas capaces de segregar anticuerpos emigran hacia la médula ósea, perdurando durante años.

¿Qué sucede en las fases finales de la respuesta inmunitaria adaptativa? La respuesta inmunitaria disminuye en el momento en que los linfocitos activados por el antígeno mueren por mecanismos apoptóticos (los clones de los linfocitos expandidos desaparecen del sistema), restableciéndose de esta forma la homeostasis. Las células que sobreviven entre las células específicas de los antígenos son las encargadas de que prevalezca la memoria inmunitaria. Es necesario tener presente que la estimulación de los linfocitos produce unas células de memoria que perduran durante años después de la infección. Este tipo de células son más efectivas que las células linfocitarias vírgenes para la eliminación de los microbios, dado que representan un vasto reservorio de células específicas frente a un antígeno y responden contra éste con una eficacia y una rapidez superior en comparación con las células indiferenciadas.

### 3. Psiconeuroinmunología

“Ante todo el cúmulo de datos que estaban surgiendo sobre la relación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario, decidí poner un cartel en la puerta del laboratorio que decía: Laboratorio de Psiconeuroinmunología.”

G. F. Solomon (1963).

La psiconeuroinmunología es la disciplina que estudia las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y el sistema endocrino. Para ello, uno de los aspectos que analiza es cómo pueden influir los factores psicológicos sobre el estado general de salud de una persona.

La psiconeuroinmunología se gestó gracias a tres factores desencadenantes:

- 1) Riley y colaboradores demostraron que el estrés psicológico en animales aumentaba la morbilidad y mortalidad producidas a causa de tumores inducidos experimentalmente.
- 2) Varios estudios demostraron que el estrés y la ansiedad eran capaces de disminuir la respuesta del sistema inmunitario y de aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas.
- 3) En los años ochenta, Robert Ader y Nicholas Cohen demostraron que la inmunodepresión puede convertirse en una respuesta condicionada.

Ader (1981) estaba investigando la aversión al gusto, aplicando una droga que producía dolor de estómago a ratas que ingerían agua con sacarina. Las ratas generaron aversión al sabor del agua edulcorada. Ader extinguió este condicionamiento exponiendo a las ratas el agua con sacarina sin la droga durante varios ensayos. Aproximadamente un mes después, algunos animales murieron, dado que la droga, además de producir dolor de estómago, generaba inmunosupresión. Por lo tanto, Ader consiguió condicionar la respu-

esta inmunitaria, puesto que la presencia sola de agua edulcorada era capaz de suprimir la respuesta inmune.

El tejido inmunitario es sensible a muchas hormonas que son segregadas por la hipófisis bajo control neural. Probablemente, uno de los ejemplos más claros de la influencia del sistema nervioso sobre el sistema inmunitario sea el paradigma de inmunosupresión condicionada.

En 1982, Ader y Cohen estudiaron una especie de ratones que desarrollaban enfermedades espontáneas por medio de un mecanismo de hiperactividad inmune. Estos investigadores demostraron que, mediante técnicas de condicionamiento clásico, podían sustituir una droga inmunosupresora (para controlar este exceso de actividad inmunitaria) por un estímulo condicionado y modificar, de este modo, el sistema inmunitario de los animales.

### **3.1. Sistema neuroendocrino, sistema inmunitario y regulación de la conducta**

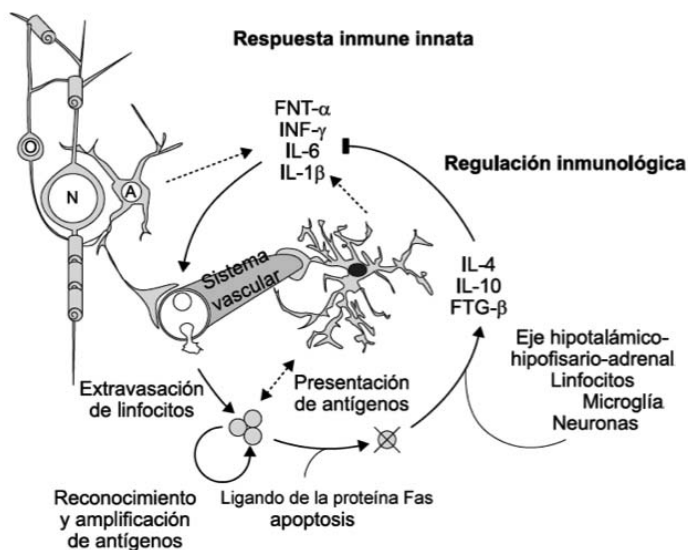
Tal como hemos ido señalando a lo largo de apartados anteriores, puede prevalecer la idea de que el sistema inmunitario trabaja de forma autónoma e independiente. No obstante, es una idea que tenemos que obviar, dado que este sistema establece relaciones funcionales con el sistema endocrino y el sistema nervioso, constituyéndose como una unidad general e integrada de defensa, que posibilita, en último término, la adaptación del organismo a un entorno fundamentalmente cambiante.

Hoy sabemos que el sistema inmunitario puede alterar la actividad de los sistemas nervioso y endocrino y que éstos, a su vez, son capaces de modificar la actividad del sistema inmunitario.

Hace 50 años no se conocía la existencia de vía alguna de comunicación procedente del sistema inmunitario que fuera capaz de enviar algún tipo de señal al sistema neuroendocrino para modificar su funcionamiento. Trabajos de aquella época inducían a pensar que debía existir alguna ruta de acceso, dado que la activación del sistema inmunitario podía modificar la actividad del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

Supongamos que un patógeno invade nuestro organismo. Para poder luchar contra el patógeno y poder eliminarlo de nuestro medio interno, es necesario tener la capacidad de activar de una forma coordinada diferentes componentes endocrinos, metabólicos y conductuales en conjunción con el sistema propio de defensa inmunitaria. Por ende, nuestro sistema neuroendocrino debería contar con la información procedente del sistema inmunitario. ¿Qué región del sistema nervioso central elegiríamos como exponente de control eferente endocrino, autonómico y conductual? Si tuviéramos que elegir una región, seguramente nos decantaríamos por el hipotálamo.

El hipotálamo es una estructura diencefálica, que se encuentra localizada en la parte



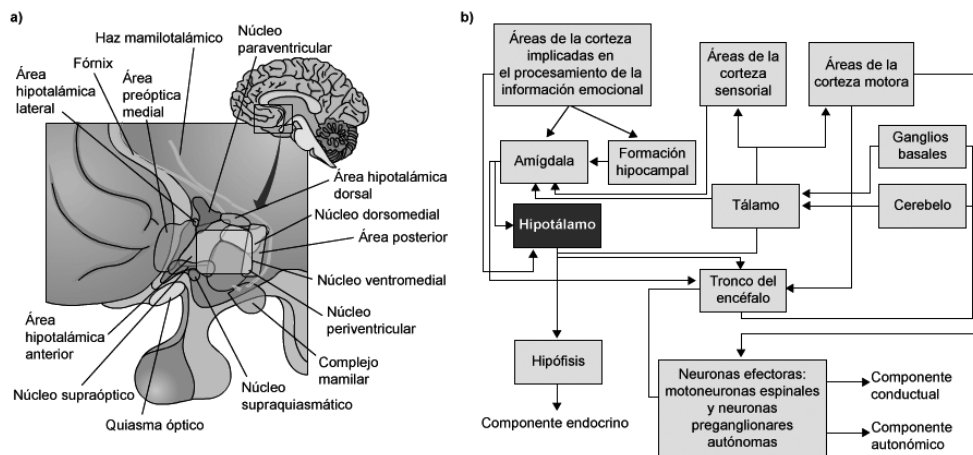
**Figura 11.** Funcionamiento del sistema inmunitario en el sistema nervioso. La señalización inmune del sistema nervioso central sigue una progresión bien caracterizada. La respuesta inmunológica innata se estimula a consecuencia de una infección, una lesión o una muerte celular, que libera moléculas reconocidas por los receptores de tipo toll. El reconocimiento inmune inicial y la cascada de señalización está mediada principalmente por los astrocitos (A) y la microglía (MG), células residentes en los tejidos que reconocen y responden a los patrones moleculares liberados por los patógenos o células dañadas. El papel que desempeñan los astrocitos y la microglía en relación a las uniones estrechas de las células endoteliales vasculares y a la modulación del tráfico de células inmunitarias y citoquinas desde la periferia, resulta de cardinal importancia en las interacciones entre sistema nervioso y sistema inmunitario. La activación de los receptores de tipo toll inicia la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Entre ellas, son fundamentales el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), el interferon gamma (INF- $\gamma$ ), la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ). Estas citoquinas provocan la respuesta inmune adquirida que implica la activación y el reclutamiento de los leucocitos periféricos a los sitios de infección o lesión. Las citoquinas actúan localmente para activar las células del sistema vascular y actúan dentro de la circulación para activar los linfocitos circulantes, que entonces se unen al endotelio activado y se extravasán al sitio de la respuesta inmune. En comparación con otros tejidos del cuerpo, el reclutamiento de linfocitos periféricos está atenuado por la barrera hematoencefálica (BHE) astrocítica, pero las lesiones que dañan la BHE o la señalización proinflamatoria aguda agresiva pueden degradar la función de la BHE y permitir una respuesta adquirida a gran escala. Los linfocitos, junto con las células inmunes residentes en los tejidos, a continuación, median en la eliminación de patógenos mediante la presentación de antígenos, el reconocimiento y la amplificación de los linfocitos T efectores y los linfocitos B. El eje hipotálamico-hipofisario-adrenal, los linfocitos, la macroglía, la microglía y las neuronas contribuyen a la producción de hormonas anti-inflamatorias.

Fuente: adaptado de Carpentier y Palmer (2009).

basal del encéfalo anterior, demarcada caudalmente por el tectum mesencefálico y rostralmente por el quiasma óptico. Desde la superficie ventral es posible delimitar esta estructura mediante unos puntos de referencia claramente visibles. El punto más rostral es el quiasma óptico. Detrás de éste queda el tallo infundibular, que es una invaginación emergente de una turgencia ovalada prominente, el *tuber cinereum*, localizada en el suelo del tercer ventrículo. El tallo infundibular suministra las conexiones neurales y vasculares que utiliza el hipotálamo para comunicarse con la glándula pituitaria o hipófisis. El tercer punto de referencia es el que queda más atrás. Se trata del constituido por los cuerpos mamilares o complejo mamilar.

El hipotálamo tiene una gran variedad de funciones fisiológicas y conductuales, y para ello debe estar bien comunicado con diferentes sistemas neurales centrales y periféricos. Por esto, este conjunto de núcleos ha de establecer conexiones con diferentes zonas de la corteza y del encéfalo anterior, del tronco del encéfalo y de la médula espinal, de la retina y del sistema endocrino. La mayoría de las fibras que llegan al hipotálamo provienen del haz prosencefálico medial, del haz longitudinal dorsal, de la vía retinohipotalámica y del fórnix.

En las ocasiones en que el organismo ve peligrar su homeostasis o su supervivencia por la presencia de un estímulo potencialmente peligroso, se suelen poner en marcha de una forma diferencial y parcialmente específica a la situación elicitadora tres componentes: un componente motor somático o conductual, un componente autonómico y un



**Figura 12. a.** Representación esquemática del hipotálamo y de sus principales agrupaciones (núcleos). **b.** Regulación de los tres componentes (componente conductual, componente autonómico y componente endocrino) de una respuesta ante un estímulo potencialmente peligroso para el organismo (por ejemplo, una serpiente) a partir de las proyecciones de la amígdala y el hipotálamo hacia el tronco del encéfalo y la hipófisis (sólo se representan las conexiones implicadas en dicha regulación, directa o indirectamente).

componente endocrino. El hipotálamo desempeña un control eferente de estos tres componentes. De este modo, son diversos los núcleos hipotalámicos con proyecciones troncoencefálicas que regulan y modulan el funcionamiento de los sistemas motor somático y autónomo. Asimismo, esta estructura, mediante sus conexiones con la hipófisis, ejerce un papel clave en los mecanismos de secreción neuroendocrina. Sin embargo, el hipotálamo no es sólo una zona cerebral encargada del control eferente de los sistemas somático, autónomo y endocrino, sino que es un centro capaz de integrar cierto tipo de información, con el fin de poder generar una respuesta eferente apropiada.

Tal como hemos visto, el sistema inmunitario utiliza unos agentes para la comunicación celular entre sus componentes: las citocinas. Hoy sabemos que estas sustancias no son exclusivas del sistema inmunitario, sino que pueden ser secretadas por otros sistemas y tejidos, entre ellos el sistema neuroendocrino.

Las citocinas pueden modificar el funcionamiento del sistema neuroendocrino, alterando los niveles hormonales y de sustancias neurotransmisoras. Para ello, tanto el sistema nervioso (neuronas y células gliales) como el sistema endocrino cuentan con receptores para citoquinas. Además, algunas células del sistema inmunitario también pueden liberar sustancias neurotransmisoras como la serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina, además de algunos péptidos y hormonas como los opioides endógenos, la sustancia P. De esta forma, mediante la liberación de estas sustancias podría tener otra forma de comunicarse con el sistema neuroendocrino.

### **Interleucina 1**

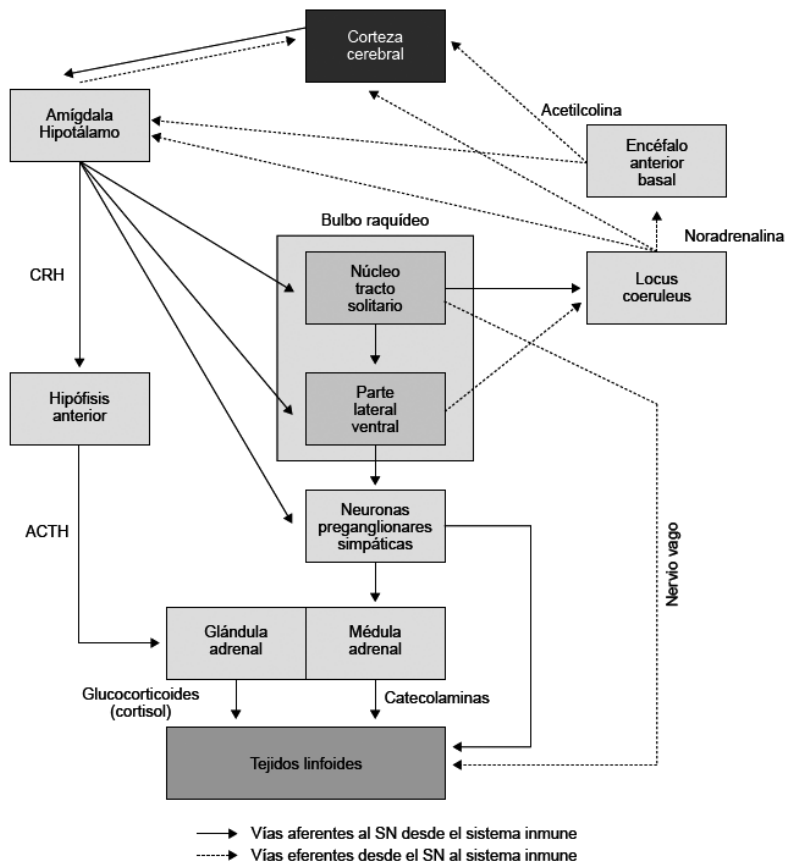
Una de las citocinas que más se ha estudiado con relación al sistema neuroendocrino ha sido la interleucina 1 (IL-1). La IL-1 ha mostrado inducir diferentes efectos sobre la conducta y el funcionamiento del sistema neuroendocrino. Por ejemplo, se ha podido comprobar que esta citocina disminuye los niveles de dopamina en el estriado, la corteza prefrontal y el hipocampo, modifica los niveles de serotonina en el hipocampo y de noradrenalina en el hipotálamo, en el hipocampo, en el tronco del encéfalo y en la médula espinal. Asimismo, la IL-1 disminuye la ingesta, altera los patrones de los ritmos de sueño y vigilia, modifica los sistemas centrales de analgesia y los mecanismos de producción de las respuestas flogísticas, etc. De igual forma, altera el funcionamiento de diferentes ejes endocrinos.

Por otro lado, el sistema neuroendocrino puede modificar la actividad del sistema inmunitario a través de la liberación de diferentes sustancias neurotransmisoras y de hormonas, sobre todo mediante los componentes autonómicos y endocrinos.

La rama simpática del sistema nervioso autónomo envía proyecciones noradrenérgicas tanto a los órganos linfoides primarios como a los secundarios. De forma añadida, diferentes células del sistema inmunitario (granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos) presentan receptores para la noradrenalina.

Además de las proyecciones simpáticas, algunas células del sistema inmunitario presentan receptores para otros neurotransmisores, como la acetilcolina, la dopamina, la



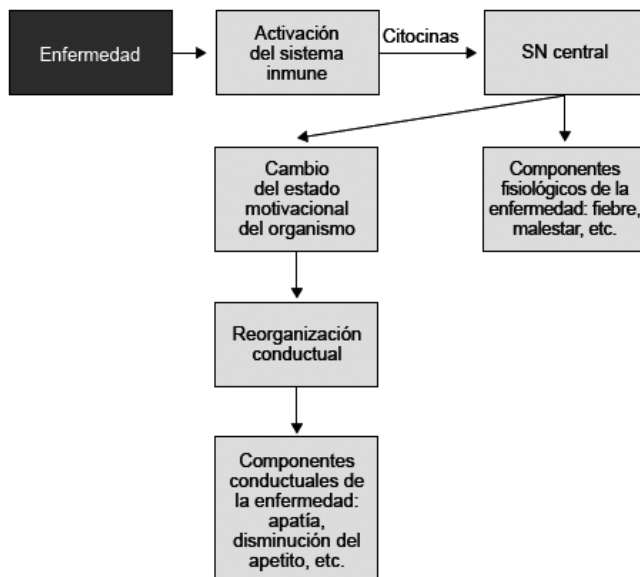


**Figura 13.** Modelo de Ader y colaboradores.

Este modelo representa las vías eferentes desde el sistema neuroendocrino al sistema inmunitario y las vías aferentes al sistema neuroendocrino desde el sistema inmunitario. La funcionalidad del sistema inmunitario puede verse afectada por hormonas liberadas por la neurohipófisis, por factores de liberación hipotalámicos, por las hormonas liberadas por la adenohipófisis y los productos de las glándulas asociadas (4). Asimismo, la rama simpática del sistema nervioso autónomo envía proyecciones noradrenérgicas tanto a los órganos linfoides primarios como a los secundarios. De forma añadida, diferentes células del sistema inmunitario (granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos) presentan receptores para la noradrenalina (5). Las citocinas pueden modificar el funcionamiento del sistema neuroendocrino, alterando los niveles hormonales y de sustancias neurotransmisoras. Para ello, tanto el sistema nervioso (neuronas y células gliales) como el sistema endocrino cuentan con receptores para citoquinas. Las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario podrían actuar sobre el tejido nervioso, en regiones donde la barrera hematoencefálica es muy laxa o inexistente, o bien a través de proteínas transportadoras que permitirían su paso a través de dicha barrera. Por último, se ha sugerido que el sistema inmunitario podría inducir que células del propio sistema nervioso liberaran citocinas y otras moléculas mediadoras.

Abreviaturas. CRH: hormona liberadora de corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotropa o corticotropina.

Fuente: adaptado de Ader y col. (2001).



**Figura 14.** Efectos de las citocinas sobre el sistema nervioso central y sobre diferentes componentes conductuales y fisiológicos.

Del Abril y colaboradores (2009) sugieren un modelo claro de cómo la activación del sistema inmune puede enviar señales al sistema neuroendocrino para poder inducir una serie de cambios en los sistemas emocionales y motivacionales de la persona, que implicarán una serie de readaptaciones conductuales.

Fuente: adaptado de del Abril y col. (2009).

serotonina y algunos neuropéptidos (péptidos opioides, endorfinas, encefalinas, etc.).

Asimismo, se ha podido comprobar en diferentes células del sistema inmunitario la existencia de receptores para hormonas, como la hormona del crecimiento, las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas, la ACTH, la prolactina, las catecolaminas y varias hormonas hipotalámicas. Distintos trabajos han mostrado que las hormonas pueden modificar las cascadas intracelulares de señalización en las células inmunitarias a través de sistemas de segundos mensajeros. De igual forma, también pueden alterar la síntesis de los productos de dichas células, modificando los mecanismos de expresión genética.

Algunos trabajos han relacionado las citocinas con la génesis de algunos trastornos psiquiátricos y de naturaleza cognitiva. Teniendo presente esto y todo lo comentado anteriormente, es lógico pensar que los factores psicológicos y sociales también podrían modular el funcionamiento del sistema inmunitario. Hemos visto, por ejemplo, que la respuesta inmunitaria se puede condicionar. Trabajos recientes han mostrado que diferentes patrones cognitivos, emocionales y algunos rasgos de personalidad parecen modificar el estado funcional del sistema inmunitario, potenciándola o deprimiéndola. En el siguiente apartado se analizará el efecto que puede tener el estrés sobre el sistema inmunitario.

## 4. Estrés y sistema inmunitario

### 4.1. ¿Qué es el estrés?

«En nuestra privilegiada vida hemos sido los únicos del mundo animal con la suficiente inteligencia como para inventarnos ciertos agentes estresantes y los únicos lo bastante estúpidos como para permitir que dominen nuestras vidas.»

Robert M. Sapolsky, *why zebras don't get ulcers?*

The Acclaimed Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping, 2004.

Imagínese la siguiente situación e intente ponerse en la piel del protagonista de la misma. Óscar es un padre de familia de cuarenta y dos años de edad que trabaja como representante comercial de una multinacional noruega en la sede que la compañía tiene en Barcelona. Lleva casado doce años y tiene tres hijos, una hija de siete años y dos hijos gemelos de tres. Hace dos años que vive en una casa adosada ubicada en el extrarradio de la ciudad. Adquirieron la vivienda en plena burbuja inmobiliaria, pagando por ella un precio muy por encima del estipulado en la actualidad. Durante los últimos meses han ido subiendo los tipos de interés y la cuota mensual de la hipoteca se ha visto incrementada en un sesenta por ciento. María, su mujer, trabaja a media jornada como recepcionista de una clínica dental. El resto del tiempo lo dedica a las tareas del hogar y al cuidado de sus tres hijos. Sumando los salarios de ambos no alcanzan a cubrir los gastos que tienen mensualmente. No pueden vender la casa dado que los precios establecidos en este momento por el mercado inmobiliario harían que dicha transacción no les permitiera sufragar la cantidad total hipotecada. De momento, están subsistiendo por razón de un pequeño capital que tenían reservado para pagar la educación universitaria de sus hijos. Óscar está sometido a mucha presión en el trabajo. Las cosas no van bien para la multinacional noruega y se están llevando a cabo reajustes empresariales continuos. No se puede permitir perder el empleo, por ello, cada día, Óscar muestra una dedicación que queda muy por encima de lo que se le podía exigir en relación a la plaza que ocupa dentro de la compañía. Un día se tumba en la cama y se da cuenta que le cuesta conciliar el sueño. Son las tres de la madrugada y solo piensa en cómo hacer frente a los gastos de este mes y en una importante reunión que tiene al día siguiente en la oficina. Además, la gran cantidad de tareas pendientes relacionadas con el trabajo le abruma y mentalmente intenta recopilar y ordenar sus quehaceres para poder optimizar su tiempo durante la jornada del próximo día. Pasan las horas y Óscar no consigue dormirse. Piensa en que necesita dormir para estar descansado al día siguiente y que cada minuto que se mantiene despierto es tiempo que pierde. Finalmente, exhausto y agotado se queda dormido en un ligero sueño que no resulta ser lo suficientemente reparador. A la mañana siguiente se siente fatigado y con un estado de ánimo considerablemente bajo. La situación se repite de forma similar durante las noches sucesivas. La sensación de agotamiento se incrementa. Además, afloran de forma

intermitente molestos dolores de cabeza que cada vez resultan más recurrentes. La sensación de embotamiento mental va a la par de un entumecimiento físico que acompaña a Óscar en el día a día. Se siente mal y piensa que probablemente tenga un tumor cerebral. No tiene tiempo para ir al médico. Finalmente, María consigue convencerle para que lo visite. Le hacen una resonancia magnética y el facultativo descarta la presencia de un tumor cerebral y de cualquier otra patología de origen neurológico. Aparentemente, Óscar se encuentra en un perfecto estado de salud. El médico le recomienda que se tome unos días de vacaciones para descansar ya que cree que 'está sometido a mucho estrés'. Le da la baja laboral por una semana. A pesar de que Óscar se siente muy culpable por no ir a trabajar en un momento en que sobrevienen miríadas de trabajo en la oficina, accede someterse a la prescripción médica de descanso. Al segundo día de estar en casa, cuando parece que había podido desconectar de los compromisos laborales, cae enfermo de gripe. Esto ha sido así, debido a que la situación prolongada por la que pasaba Óscar había conseguido mermar su capacidad de defensa contra la infección, el sistema inmunitario.

Ahora supongamos que nos trasladamos en el tiempo al anfiteatro de los Flavios en la Roma imperial, al célebre Coliseo. Este espacio arquitectónico, comenzado por Vespasiano y concluido por Domiciano, constituía el alma de recreo y esparcimiento de la urbe romana. En él se ofrecían las luchas de gladiadores y demás entretenimientos públicos, sobre todo sangrientas escenas circenses. Invito al lector a que intente recordar el film *Gladiator* de Ridley Scott llevado a la gran pantalla, concretamente, una escena en la que un grupo de esclavos espera detrás de una desvencijada compuerta de madera su salida a la arena del anfiteatro. A través de las irregulares aberturas de la madera es posible entrever tenues resquicios de luz y escuchar el griterío de la multitud que se desgañita ante la presencia de unos gladiadores que se encuentran ya fuera, esperando la salida de este grupo de prisioneros. Éstos no saben qué es lo que se van a encontrar en la arena. Magistralmente, la cámara es capaz de capturar el estremecimiento y la agitación anticipatoria a la situación que muestran los esclavos, uno de los cuales, entre sollozos entrecortados y una respiración profunda e irregular, se orina encima. Imaginemos a un prisionero de guerra que ha sido adiestrado de forma expresa para el espectáculo. Tiene ante él cuarenta mil espectadores sentados y cinco mil de pie. Sabe que si vence en la contienda podrá preservar la vida, pero si pierde ésta quedará a merced del humor del público quien decidirá a su antojo si concede el perdón o la condena. Los músculos de este prisionero tienen que funcionar perfectamente y deberán poder resistir un elevado ritmo de trabajo durante cierto tiempo, para ello, necesitan abastecerse de energía de forma inmediata. Su cuerpo, por lo tanto, comienza a movilizar la glucosa de forma rápida y a llevarla a los músculos críticos en la mayor brevedad posible. Asimismo, se incrementa el ritmo cardiaco, la presión sanguínea aumenta y la tasa respiratoria se modifica para optimizar el transporte del oxígeno y de los nutrientes con mayor efectividad. La digestión se detiene y los sentidos se agudizan. El estado de activación y de alerta es pasmoso. Comenzada la lucha, parece que los movimientos se van sucediendo casi de forma automática con una gran precisión y contundencia. De repen-

te, el prisionero es herido fuertemente en el brazo y a pesar de que la sangre le brota a borbotones no siente el más mínimo dolor, parece como si la percepción del dolor haya quedado embotada. Sigue concentrado en las reacciones de su oponente sin apartar sus sentidos de los mandobles de su arma. Su volumen de sangre disminuye peligrosamente debido a la hemorragia producida, hecho que puede poner en riesgo la capacidad de suministrar glucosa y oxígeno a los músculos y al cerebro de una forma eficiente. No obstante, su cerebro envía un mensaje a los riñones para que detengan el proceso de formación de orina y la sangre pueda reabsorber el agua. Finalmente, logra vencer en la disputa. A pesar de que la herida ha sido aparatosa y de difícil pronóstico consigue sanar por completo. Esto no es de extrañar, teniendo presente que algunos de los componentes de su sistema inmunitario, se empezaron a ver reforzados a partir de los primeros minutos de la batalla.

Podemos decir que ambas situaciones ficticias presentan un eje vertebral común: el estrés. En la primera de las situaciones, Óscar se ha enfrentado a un conjunto de agentes estresantes psicológicos y sociales a saber, los gastos mensuales, la presión en la oficina, la hipoteca, etcétera. El escenario vivido por Óscar ha persistido durante meses. Durante este tiempo ha puesto en marcha un conjunto de respuestas fisiológicas que le han permitido mantener un alto rendimiento en el trabajo y preocuparse de forma anticipada por posibles consecuencias negativas futuras, como el quedarse sin un sustento económico. En la segunda situación un hecho extremadamente estresante, la lucha a vida o muerte, ha exigido una adaptación fisiológica inmediata para que el gladiador pudiera enfrentarse a su oponente al máximo de sus posibilidades y pudiera, de esta forma, vencer en el combate. En el primer caso, nos encontramos delante de una respuesta a largo plazo que no ha resultado adaptativa para el sujeto, en tanto que ha supuesto un aumento del riesgo de contraer una enfermedad al comprometer la integridad funcional de algunos sistemas del organismo de Óscar. Se han activado un conjunto de respuestas fisiológicas que han evolucionado para responder a emergencias agudas físicas y no para responder de forma sostenida a presiones psicológicas y sociales. En el segundo caso, la respuesta ha sido adaptativa, dado que se han activado un complejo de sistemas fisiológicos diseñados y perfectamente ajustados para enfrentarse a una emergencia física a corto plazo, en este caso la lucha por la vida o la muerte en la arena del coliseo. No solo ha posibilitado que el gladiador contara con un estado físico óptimo para la batalla sino que también ha facilitado su recuperación posterior.

En una situación aguda como la vivida por el gladiador en el Coliseo, la energía se moviliza de forma rápida desde las localizaciones donde se encuentra almacenada para que los músculos del luchador tengan la energía necesaria de forma inmediata. Asimismo, se evita que se siga almacenando. También aumenta la tasa respiratoria, se aceleran los latidos del corazón y aumenta la presión sanguínea para posibilitar un transporte del oxígeno y de los nutrientes con gran celeridad. De igual forma, la percepción del dolor queda notablemente reducida y los sentidos del gladiador se agudizan, mejorando la atención y la capaci-

dad para almacenar la información. Ante una emergencia como esta lucha a vida o muerte, todos aquellos procesos que supongan un gasto energético innecesario se suprimen, por este motivo, la digestión del gladiador queda paralizada. Si la situación de estrés se mantuviera en el tiempo, los efectos que ésta tendría en el organismo quedarían explicitados de forma clara en una disminución de la actividad reproductora, en el cese del crecimiento y en la supresión del sistema inmunitario, como sucede en el caso de Óscar. Invito al lector a que piense en qué sucedería si todos los días los viviéramos como si fuera una emergencia. Vivir bajo una presión continua puede hacer que al final tengamos que pagar un enorme precio: la reservas energéticas se verán mermadas y aumentará el riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes, tendremos dificultades para poner en marcha los procesos de recuperación tisular e incluso correremos el riesgo de inhibir el crecimiento en el caso de los niños, asimismo tendremos más probabilidades de sufrir hipertensión y aterosclerosis y de inducir daños al sistema cardiovascular, disminuirá el impulso sexual y se afectarán las conductas reproductoras, aumentará el riesgo de sufrir trastornos gastrointestinales, nuestro sueño se verá afectado y también nuestro estado de ánimo, el sistema inmunitario dejará de funcionar correctamente y ciertas regiones del cerebro encargadas de procesar la información se verán alteradas. Lo que ha de quedar claro de antemano es que si la respuesta de estrés se activa de manera crónica o si no puede desactivarse de la forma apropiada cuando desaparece el agente estresante, puede posicionarnos en un complicado escenario en el que nos resulte difícil evitar algunos problemas serios de salud.

Partiendo del análisis de las dos situaciones presentadas, el lector seguramente se habrá dado cuenta de la complejidad que implica la respuesta de estrés. Asimismo, cabría cuestionarse cómo es posible que el estrés pueda tener un efecto sobre la salud y que dicho efecto sea diferencial en función de algunos aspectos, como el tipo de agente que desencadena la respuesta, la duración de la situación de estrés, el manejo y la capacidad de afrontamiento que muestra la persona, la percepción de control que se tiene de la situación, etcétera.

#### **4.1.1 Origen**

No vamos a hablar en esta sección de la película protagonizada por Leonardo DiCaprio y dirigida por Christopher Nolan, a pesar de que su temática nos daría mucho juego para introducir algunos conceptos que después se analizarán en relación a la respuesta de estrés. Vamos a centrarnos en los primeros estudios que intentaron relacionar el estrés con la salud.

Ya en 1910, el médico William Osler relacionó la angina de pecho con el estilo de vida que llevaban los hombres de negocios en Londres y empezó a utilizar la palabra, proveniente del inglés, stress. En 1929, Walter Bradford Cannon acuñó el término homeóstasis, con el que se refería al conjunto de procesos que se ponen en marcha con el fin de mantener estable el medio interno del organismo, ante los estímulos que puedan desequilibrarlo. El sujeto puede responder ante situaciones que ponen en peligro su vida, luchando o

huyendo de ellas. Estas respuestas de lucha y huida, según Cannon, dependían fundamentalmente del sistema nervioso autónomo y de la médula de la glándula suprarrenal. En 1934, Cannon pronunció una conferencia en el Colegio de Físicos de Filadelfia titulada «Stresses and Strains of Homeostasis», donde expuso que el sistema nervioso autónomo debía poseer la función de mantener la condición homeostática del medio interno ante las alteraciones provocadas por el medio externo. Esta conferencia se publicó un año después y fue uno de sus últimos trabajos, dado que murió aquel mismo año. Cannon habló de la reacción de alarma cuya finalidad consistía en la movilización de los recursos corporales para una respuesta rápida de lucha o huida en presencia de un estímulo potencialmente nocivo para el organismo.

En 1935, Helen Flanders Dunbar publicó un libro sobre las emociones y los cambios corporales generados por éstas. Cuatro años después se fundó la Sociedad Americana de Medicina Psicosomática y se publicó el primer número de la revista *Journal of Psychosomatic Medicine*. En 1939, Alexander propuso que la medicina psicosomática estaba encargada de estudiar la interacción de los aspectos fisiológicos y psicológicos de las funciones corporales normales y patológicas. Si bien tanto Dunbar como Alexander se sentían continuadores de las ideas de Cannon, estos autores (a diferencia de este último) pensaban que ciertos hechos mentales podían influir sobre el cuerpo y, en última instancia, generar modificaciones. El punto de vista de la medicina psicosomática se basó en un modelo dualista de interacción entre el cuerpo y la mente.

En 1936, Hans Selye definió el síndrome general de adaptación como el conjunto de cambios fisiológicos que tienen lugar, por parte del organismo, como respuesta a todo un abanico de estímulos nocivos. Selye publicó en 1956 el libro *The Stress of Life*, donde explicaba cómo llegó a descubrir el síndrome general de adaptación. Con veintiocho años, Selye estaba investigando las hormonas gonadales y descubrió que la inyección de extractos ováricos generaba en los animales un aumento del peso de las glándulas suprarrenales, la atrofia del timo y de los ganglios linfáticos y la aparición de úlceras gástricas. Selye continuó su investigación y pudo observar que la administración de extractos de placenta, de riñón, de bazo y de otras muchas sustancias producía el mismo resultado. Este hallazgo decepcionó al investigador a causa de la falta de especificidad del efecto. ¿Qué es lo que había sucedido? Resulta que como investigador presentaba unas competencias deplorables para manipular a los animales experimentales, de tal forma que cuando intentaba inyectar a las ratas los diferentes extractos, éstos se le caían de las manos y tenía que perseguirlas por todo el laboratorio. Sin quererlo, Selye había creado un método (poco ortodoxo) de generación de estrés en un modelo animal. Más tarde, Selye demostró que estímulos como el frío, el calor, la administración de sustancias como la adrenalina, el ejercicio forzado también producían los mismos síntomas. De esta forma describió las reacciones del organismo ante estímulos adversos y demostró que dichas reacciones eran las mismas independientemente del agente desencadenante. Por este motivo, denominó a este cuadro síndrome general de adaptación, dado que se trataba de una respuesta no específica

del organismo ante una situación estresante. Selye describió diferentes cambios orgánicos en respuesta al estrés, como aumentos del tamaño de la glándula suprarrenal, involuciones del timo, disminución de la masa de los órganos linfoides o úlceras gastrointestinales. Tal como lo definió Selye, en el síndrome general de adaptación, se pueden distinguir tres fases: (1) Reacción de alarma: cuando el organismo se encuentra ante una situación de peligro, se genera una activación del sistema nervioso simpático y de la médula adrenal, que produce un aumento de la secreción de noradrenalina y adrenalina. Esta fase tiene como objetivo movilizar los recursos energéticos de manera rápida. Si la fuente de estrés continúa, se pasa a la fase siguiente; (2) Resistencia: el organismo debe redistribuir los recursos energéticos evitando actividades que no significan ninguna finalidad inmediata para la supervivencia del sujeto; y (3) Agotamiento: cuando las fuentes de estrés se mantienen y tienen considerable magnitud, el individuo puede perder su capacidad de resistencia y pueden aparecer diferentes patologías que Selye denominó enfermedades de adaptación.

En la actualidad, sabemos que la respuesta de estrés no se agota sino que, si se da la suficiente activación, esta respuesta puede ser perniciosa para el organismo, sobre todo si los agentes estresantes son de índole psicológica y social. Selye, a diferencia de Cannon, se centró, sobre todo, en las respuestas de la corteza de la glándula suprarrenal y de la hipófisis. Así, dividió las hormonas segregadas por la corteza adrenal en dos tipos: (1) aquellas que favorecen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los minerales (mineralcorticoides), y (2) aquellas que disminuyen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los azúcares (glucocorticoides).

Según Selye, los glucocorticoides estarían implicados en el período de resistencia que sigue a la respuesta inicial y rápida del estrés, cuando la fuente o el estímulo estresante se prolonga o es de elevada intensidad; además, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales del estrés estarían producidos por la secreción continuada de dichas hormonas. Los trabajos de Selye sirvieron, entre otras cosas, para dar un empuje a la aparición de una nueva disciplina: la psicoendocrinología. Muchos autores trabajaron en el estudio de las hormonas para observar cómo podían influir sobre la conducta. Un aspecto capital que impulsó este tipo de investigaciones fue el descubrimiento de las relaciones entre el sistema endocrino y el nervioso. Selye vio que la actividad del hipotálamo y la del sistema nervioso simpático podían tener una gran influencia en otros sistemas fisiológicos y en el estado de salud general del organismo.

#### **4.1.2 Agentes estresantes y definición de estrés**

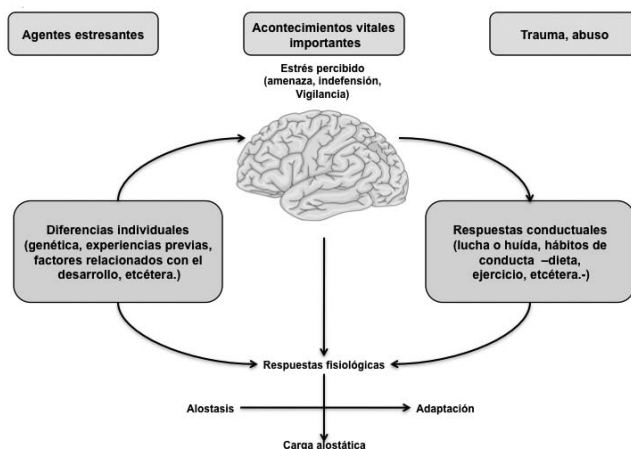
Antes de comenzar a dilucidar lo que constituye el núcleo del estrés vamos a detenernos en los estímulos que lo pueden producir: los agentes estresantes. Supongamos que un pequeño capibara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) pasta en los Llanos de Venezuela. De repente se percata de la presencia de una anaconda verde (*Eunectes murinus*) que se encuentra



por debajo del agua. El capibara se mantiene inmóvil mientras el corazón le late desbocado, bombeando rápidamente la sangre a los músculos y al cerebro del animal. La anaconda para el capibara es un agente estresante de tipo físico que se ha presentado de forma aguda. Ahora pongámonos en la piel de la anaconda. Supongamos que entramos en la época de sequía y los acuíferos de los Llanos de Venezuela empiezan a quedarse secos. La anaconda se desplaza a lo largo de kilómetros buscando agua y finalmente intenta sobrevivir enterrándose en el lodazal. Si las lluvias no llegan, el lodo se secará por completo y la supervivencia de la serpiente se verá comprometida. La sequía para la anaconda es un agente estresante físico que se ha presentado de forma sostenida (crónica). En ambos casos, la respuesta de estrés ayuda a la adaptación a la situación que presenta unas demandas específicas. En el caso del capibara, posibilita que el organismo se encuentre en una disposición fisiológica tal que le permita al roedor evitar el potencial peligro que asoma entre las aguas de los Llanos. En el caso de la anaconda, sus respuestas conductuales y metabólicas se adecuan a la situación de sequía y facilitan que el animal busque entornos más húmedos y economice sus recursos hídricos. Ahora bien, otro tipo de agentes estresantes son aquellos de naturaleza psicológica y social. Volvamos al ejemplo de Óscar. Este representante comercial ha estado sometido durante un tiempo sostenido a agentes estresantes de esta índole, activando las respuestas fisiológicas diseñadas para responder a agentes estresantes de tipo físico, lo cual ha comprometido a la larga su capacidad para hacer frente a la situación afectando a su estado de salud.

Podríamos definir a priori a un agente estresante como el estímulo físico, psicológico o social que es capaz de alterar el equilibrio de un organismo. De esta forma, la respuesta de estrés sería el intento de dicho organismo de restablecerlo. No obstante, la cosa no resulta tan sencilla. En primer lugar, es harto complicado intentar delimitar a los agentes estresantes en las categorías antes mencionadas. Un estímulo puede ser de naturaleza física y provocar alteraciones en la dinámica social en la que se encuentra la persona, o incluso en sentido contrario. Otro aspecto que no recoge esta definición es el tiempo que ha durado la presencia del agente estresante. ¿Se trata de un agente agudo o bien se ha mantenido en el tiempo su presencia, cronicándose? Además, ¿es necesario que esté presente el agente para que se ponga en marcha la respuesta de estrés? ¿Podría dicha respuesta activarse de forma anticipatoria ante la expectativa de la aparición de un estresor? Asimismo, cabría cuestionarse por lo que configura exactamente a una alteración del equilibrio.

Tal como hemos señalado, Cannon sacó a relucir el término de homeostasis para referirse al conjunto de procesos que se ponen en marcha con el fin de mantener estable el medio interno del organismo, ante los estímulos que puedan desequilibrarlo. Este concepto hacía referencia a un estado que puede variar pero que permanece relativamente constante. En 1943, Rosenblueth, Wiener y Bigelow sugirieron la importancia de un proceso de retroalimentación negativa para dar soporte a la homeostasis y permitir que el organismo se aproximara al punto de equilibrio que le llevara a mantener una condición estable. En los años cincuenta del pasado siglo, tal como hemos visto, Selye señaló al eje hipotá-



**Figura 15.** Representación esquemática del modelo de alostasis propuesto por Bruce McEwen. En este modelo, la alostasis es el proceso activo de respuesta a los cambios acaecidos en el cuerpo inducidos por diferentes mediadores de adaptación (hormonas, neurotransmisores, citoquinas, etcétera) que operan en una red dinámica, interactiva y no lineal. La alostasis resulta esencial para el mantenimiento de la homeostasis (proceso donde diferentes parámetros fisiológicos se mantienen en un estrecho rango de valores) con la finalidad de hacer frente a los desafíos y demandas impuestas por cambios en el entorno y en el estado conductual y cognitivo del sujeto que son detectados por el cerebro. La carga alostática es el resultado de una disregulación crónica (sobreactividad o inactividad) de los mediadores de alostasis (Adaptado de McEwen, 1998).

lamo hipofisario adrenal (HPA) como un mediador crítico en la respuesta de homeostasis. Ya a finales de los años ochenta, Sterling y Eyer ampliaron el concepto de homeostasis con el principio de alostasis. Se trata de un proceso mediante el cual el organismo alcanza un nuevo punto de ajuste estable fuera de la posición de equilibrio homeostática normal. Dicho proceso implica la puesta en marcha y la integración de diferentes señales en todo nuestro organismo, con los parámetros de todos los sistemas fisiológicos modificándose para establecer un reajuste en una nueva posición de equilibrio, con el propósito último de promover la supervivencia del individuo. En los noventa, Bruce McEwen integró en el modelo de alostasis otros mediadores como los glucocorticoides y las catecolaminas. Dichas sustancias fluctúan en sangre en un amplio rango en respuesta a cambios en las condiciones ambientales. El eje HPA y el sistema nervioso autónomo participarían en el modelo como dos sistemas interactivos capaces de responder rápidamente y de regresar a sus niveles basales estables una vez el cambio hacia el sistema ha concluido.

El principal problema de la implementación del concepto de homeostasis en el contexto del estrés es que parte del hecho de que algo ha de dejar de funcionar para corregirlo sin dar posibilidad a la anticipación. Con la alostasis podemos hablar de expectativas

del agente estresante y de la aparición de diferentes componentes de la respuesta para restablecer el equilibrio.

El cerebro recibe información del cuerpo y del entorno en el que se encuentra el sujeto. Este órgano procesa esta doble entrada de datos (información de origen interno e información de origen externo) para poder controlar y coordinar las respuestas fisiológicas y conductuales que le permitan ajustar los desequilibrios producidos por cambios acaecidos interna o externamente. Estos ajustes pueden promover la adaptación, por ejemplo, al calibrar el trabajo cardiovascular y la resistencia vascular periférica con el fin de proporcionar un soporte hemodinámico y metabólico correcto a los músculos que lo necesitan para una acción inmediata o anticipada, como es el caso de nuestro gladiador en la arena del Coliseo. Algunos de los principales sistemas biológicos que promueven dicha adaptación son: el sistema endocrino, el sistema nervioso autónomo, el sistema metabólico, el sistema inmunitario, el sistema intestinal y renal, etcétera. Los mediadores de estos sistemas operan en una compleja red funcional interactiva, dinámica y no lineal, en la que se regulan en función de diferentes factores como la concentración que presentan, su localización o los patrones temporales bajo los que están sujetos. Las acciones de estos sistemas se encuentran moduladas por factores genéticos, por la experiencia en períodos críticos del desarrollo, por toda la historia previa de la persona y por el estado psicológico y cognitivo actual. La alostasis es esencial para el mantenimiento de la homeostasis y para poder hacer frente a las demandas internas o externas que son detectadas por el cerebro. No obstante, la adaptación alostática puede tener un precio, pudiendo promover a largo plazo la aparición de secuelas negativas para la persona, como es el caso de Óscar. Los sistemas alostáticos que promueven la adaptación a las experiencias estresantes, por norma general, muestran una acción óptima cuando se movilizan y terminan con rapidez (por ejemplo, lo que sucede en el caso del gladiador). Cuando estos sistemas se prolongan en el tiempo o no cesan en el momento que deberían concluir (como le sucede a nuestro representante comercial), pueden conducir a alteraciones importantes en el estado físico y mental de la persona, al inducir (entre otras cosas) diferentes modificaciones en el sistema nervioso. Tal como veremos en próximos capítulos, el cerebro es un órgano clave en la respuesta de estrés, en tanto que la regula y ésta (a su vez) puede afectar a la morfología y a la función del tejido nervioso.

En definitiva, la respuesta de estrés es el intento del organismo de restablecer el equilibrio alostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas y/o psicológicas y/o sociales, que consiste en un conjunto de cambios en el ámbito fisiológico (alteraciones de diferentes sistemas del organismo) y psicológico (alteraciones en las percepciones y cogniciones), donde interactúan los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. La respuesta de estrés puede ponerse en marcha no solo ante una lesión física o psicológica, sino también ante su expectativa y, asimismo, puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, así como por una serie de factores de ámbito social. Desde un

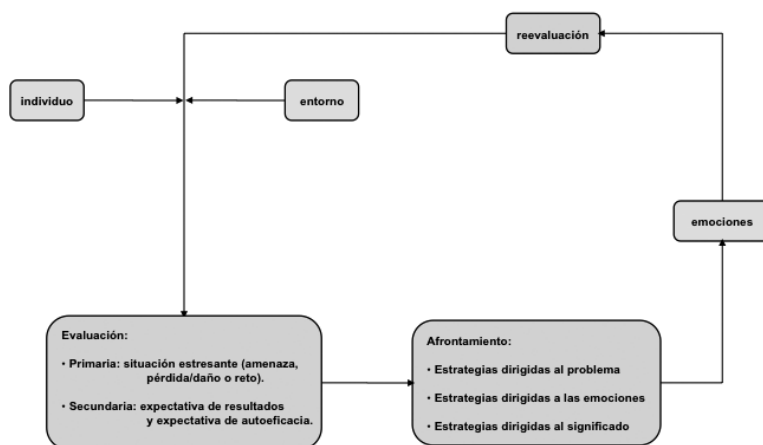
punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo; además, a más largo plazo, posibilita un ahorro de energía, inhibiendo los sistemas fisiológicos que no poseen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto.

La respuesta de estrés, por lo tanto, posee un alto valor adaptativo, puesto que genera cambios en el organismo con el propósito de facilitar el enfrentamiento de una situación de amenaza, pero también puede tener consecuencias negativas en casi la totalidad de los sistemas fisiológicos. Ante un estímulo estresante, se genera todo un conjunto de cambios orgánicos con un patrón muy general de respuesta. Dependiendo del tipo de estrés, de la duración y frecuencia del estímulo, así como de su naturaleza, se producirán unas respuestas del cuerpo a corto o a largo plazo, con el fin de adecuar el medio interno del individuo a las demandas del medio externo.

Llegados a este punto, seguramente el lector se podría preguntar el porqué a algunas personas les afecta el estrés de manera sustancial, mientras que a otras personas el impacto que tiene es mucho menor. Clemens Kirschbaum de la universidad de Dresden sugiere que hay diferentes fuentes que explican esta variabilidad. Entre las principales destaca: la personalidad, la sensibilidad del tejido, el género, la predisposición genética, el tipo de exposición al agente estresante, el estilo de vida y los patrones biológicos de respuesta.

#### **4.1.2 *¿Un sistema motivacional de defensa?***

El modelo cognitivo transaccional, o también conocido como modelo interactivo del estrés, fue publicado en los años ochenta del pasado siglo por Richard Lazarus y Susan Folkman. Estos autores sugirieron que el estrés podía considerarse como el resultado de un «desequilibrio entre las demandas y los recursos» o como algo que ocurre cuando «la presión supera a la capacidad percibida de uno mismo para hacer frente a la situación.» En este contexto surgió el término de control y manejo del estrés basándose en la idea de que el estrés no es una respuesta directa a un agente estresante, sino más bien depende de los recursos personales y de la capacidad flexible para hacer frente a una situación para que ésta sea, finalmente, controlable por la persona. En definitiva, este modelo sugiere una definición de estrés centrada en la interacción entre el medio y la persona. En este sentido, resulta necesario que el individuo lleve a cabo un proceso de evaluación del medio y de los recursos de lo que dispone, de manera que el estrés se produciría cuando el resultado de la valoración detectara una discrepancia entre los recursos y las demandas del medio, siendo los primeros insuficientes para hacer frente a la situación. Se trata de una concepción dinámica del estrés, en tanto que éste es resultado de las discrepancias percibidas entre las demandas del entorno y de las herramientas que dispone la persona para hacerles frente. Al tratarse de discrepancias que han de ser percibidas por la persona, el punto cardinal del modelo reside en la valoración cognitiva del agente estresante, de los recursos y de la propia respuesta. No hay que olvidar que existirían,



**Figura 16.** Representación esquemática del modelo cognitivo transaccional del estrés, propuesto por Richard Lazarus y Susan Folkman (1984). Según este modelo, el estrés es un estado resultante de la relación que se establece entre el medio y el organismo, cuando éste llega a la conclusión, después de llevar a cabo una evaluación a varios niveles, de que no dispone de las herramientas y de los recursos necesarios para hacer frente a las demandas del entorno. Tal como se presenta en la imagen, la persona interactúa con un entorno cambiante para llevar a cabo la evaluación de la situación. En dicha evaluación, las metas que tiene establecidas la persona, su escala de valores y sus creencias modulan el resultado del procesamiento cognitivo llevado a cabo. La evaluación se hace a varios niveles, mostrándose claramente diferenciada en dos bloques: evaluación primaria y evaluación secundaria. La primaria evalúa al agente para ver si resulta ser o no estresante. La secundaria se centra en la valoración de las posibilidades que tiene la persona de afrontar y de sobreponerse al agente evaluado como estresante. Autores como Jordi Fernández de la Universidad Autónoma de Barcelona sugieren que en este punto resulta crítico recoger la teoría social-cognitiva de Bandura, en tanto que en la evaluación secundaria cobra especial importancia la expectativa de resultados, o creencia en que una acción puede producir un determinado resultado o efecto (en el caso de resolver la situación estresante), y la expectativa de autoeficacia, es decir, la creencia que tiene una persona sobre su capacidad para llevar a cabo la acción en cuestión. A partir del proceso evaluativo se pondrían en marcha las estrategias de afrontamiento dirigidas a modificar la situación estresante actuando sobre uno mismo o sobre el entorno, dirigidas a las emociones para reducir el malestar emocional provocado por el agente estresante y dirigidas al significado para posibilitar una reinterpretación de la situación (ver el vaso medio lleno en lugar de medio vacío). A medida que se despliega el transcurso de afrontamiento, se pueden ir cambiando las valoraciones del sujeto, haciendo una reevaluación de la situación.

Adaptada de Jordi Fernández (2008)

también, una serie de moduladores (biológicos, psicológicos y sociales) que podrían modificar la respuesta de estrés.

El modelo cognitivo transaccional, por lo tanto, define el estrés como un estado resultante de las discrepancias percibidas por la persona entre las demandas de la situación y los recursos de los que dispone para afrontarlas.

## **4.2. Fisiología de la respuesta de estrés.**

«Cambiaría todos mis premios y galardones por una buena erección.»  
Groucho Marx.

Tal como se explicará posteriormente, las hormonas que se liberan durante la respuesta de estrés dificultan la función eréctil en una gran variedad de especies, entre ellas en el ser humano. Como ilustra la cita de Marx, el deseo no está reñido con la dificultad para mantener el pene erecto. En hembras de diferentes especies nos encontramos con alteraciones de los ciclos e incluso con amenorrea (ausencia de menstruación). Asimismo, también se ha descrito una pérdida de deseo sexual relacionada con el estrés. Vamos a centrarnos en la descripción de las principales sustancias que se liberan durante la respuesta de estrés y en cómo ésta se inicia y es regulada. En el sistema nervioso central, existen una serie de redes funcionales encargadas de regular el equilibrio interno del organismo para adaptar al organismo a un medio que fundamentalmente es cambiante y que exige una gran flexibilidad en la puesta en marcha de respuestas fisiológicas y conductuales. Para que esta función se lleve a cabo es necesario contar con la colaboración de otros dos sistemas: el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino.

### ***4.2.1 Macarrones a la boloñesa y perros rabiosos***

El sistema nervioso autónomo está implicado en la regulación interna del cuerpo, estableciendo un equilibrio entre la respuesta de los órganos internos, las glándulas y la vasculatura en función de las condiciones en las que se encuentre el organismo. En el sistema nervioso autónomo contamos tanto con proyecciones de neuronas que llevan información aferente (de entrada) hacia el sistema nervioso central, como con neuronas que envían proyecciones eferentes (de salida) hacia la periferia. Por un lado, tenemos las proyecciones aferentes que llevan información al sistema nervioso central sobre cómo se encuentran los diferentes órganos internos y, por otro, aquellas proyecciones eferentes que envían información a las diferentes glándulas, a la musculatura cardíaca, a la musculatura lisa de la piel (musculatura que inerva los folículos pilosos), a la musculatura lisa de los ojos (que regula la acomodación del cristalino y la dilatación y contracción de la pupila), a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y a la musculatura lisa de las paredes de los

órganos internos (el tracto gastrointestinal, el hígado, el páncreas, el sistema respiratorio, los órganos reproductores, la vejiga, etcétera). Estas proyecciones eferentes se organizan en dos sistemas claramente diferenciados: el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático.

El esquema funcional y anatómico de la regulación del sistema nervioso autónomo puede resumirse en un conjunto de interacciones entre los niveles central y periférico. A nivel central existen una serie de estructuras encargadas de la regulación del equilibrio interno. Prácticamente toda la información procedente de estas áreas y núcleos se integra en el hipotálamo. De esta estructura salen conexiones directas e indirectas hacia la médula espinal y el tronco del cerebro. A partir de este nivel, las neuronas cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central salen para establecer conexión con los ganglios autónomos.

En el ganglio autónomo se da la conexión (sinapsis) entre la neurona procedente del sistema nervioso central (denominada neurona preganglionar) y la neurona que inervará el tejido diana (neurona postganglionar). En el caso del sistema nervioso simpático, la mayoría de los ganglios se localizan muy cerca de la médula espinal formando la denominada cadena paravertebral. En el sistema nervioso parasimpático los ganglios se pueden localizar muy cerca del tejido diana o incluso dentro del mismo. Este esquema sirve para prácticamente todo el componente eferente autonómico, a excepción de las proyecciones que inervan la glándula adrenal, ya que en este caso se trata de la neurona preganglionar y no de la postganglionar. Neuroquímicamente, las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas y las neuronas postganglionares parasimpáticas liberan una sustancia neurotransmisora denominada acetilcolina, mientras que las neuronas postganglionares simpáticas secretan noradrenalina. Las células de la médula de la glándula adrenal inervadas por las neuronas simpáticas liberan en la sangre adrenalina.

Funcionalmente, las dos ramas del sistema nervioso autónomo (simpática y parasimpática) ejercen una regulación antagónica u opuesta de los órganos y tejidos diana. En general, podemos resumir que mientras el sistema nervioso simpático permite la rápida movilización de los recursos energéticos para hacer frente a una posible amenaza para el organismo, una situación estresante o una situación carencial determinada, el sistema nervioso parasimpático se encarga de regular aquellos mecanismos que nos permiten conservar nuestros recursos. Imaginemos dos situaciones bastante diferentes y casi opuestas: en la primera situación supongamos que estamos tumbados en nuestro sillón preferido de casa, después de haber cenado un copioso plato de macarrones a la boloñesa, viendo una comedia que están poniendo en la televisión; en la segunda situación supongamos que salimos tarde de trabajar, hemos perdido el último metro y tenemos que ir andando a casa. Para llegar a nuestro barrio tenemos que atravesar un callejón oscuro que queda en la parte trasera de una manzana de edificios. Al llegar a la mitad del callejón, sale un perro ladrando estrepitosamente de la esquina de una bocacalle. Cuando vemos al animal, rápidamente y sin pensarlo dos veces corremos sin parar hasta llegar al final del callejón. En la primera situación el sistema nervioso parasimpático es el responsable de los procesos

fisiológicos que se están poniendo en marcha con un carácter reparador asociados al estado de reposo, maximizando la conservación de los recursos del organismo. En la segunda situación se han dado unos cambios internos rápidos en respuesta al estrés que supone la aparición inesperada del perro. Estos cambios se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular (activación de la médula de la glándula suprarrenal), provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiológicos generales que nos pueden ayudar a poner en marcha respuestas adaptativas para facilitar nuestra propia supervivencia, en este caso para evitarnos un posible mordisco. Ante un estímulo estresante, como la aparición inesperada del estruendoso perro de nuestro ejemplo, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula a la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, movilizándolo y poniendo en marcha diferentes procesos metabólicos que proporcionan energía.

#### **4.2.2 Una glándula maestra**

Se podría decir que el cerebro es la verdadera glándula maestra de nuestro cuerpo, dado que es el principal órgano que regula la secreción endocrina. Dentro de éste, el hipotálamo cobra una especial importancia. Esta estructura ubicada en una porción basal en el encéfalo desempeña una gran variedad de funciones fisiológicas y conductuales, y para ello debe estar bien comunicado con diferentes sistemas centrales y periféricos. Tal como hemos señalado en el capítulo anterior, el hipotálamo está constituido por un conjunto de núcleos que tienen un carácter regulador de diferentes procesos fisiológicos del organismo, así como de diferentes mecanismos de puesta en marcha de conductas específicas, sobre todo aquellas que van encaminadas a permitir la supervivencia del propio individuo o a facilitar la perpetuación de la especie. La integración de la información sensorial es un punto clave de la caracterización funcional del hipotálamo, debido a que tiene una gran influencia sobre las eferencias reguladoras de esta estructura. Además, en repetidas ocasiones, el hipotálamo ha de convertir la información sináptica en señales humorales, hecho que le permite influir sobre sistemas ampliamente diferenciados y localizados a distancias relativamente lejanas. El hipotálamo, por medio de sus conexiones con la glándula pituitaria o también denominada hipófisis, ejerce un papel clave en el control de la secreción neuroendocrina.

Las neuronas hipotalámicas que participan en el control endocrino son, fundamentalmente, las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular, así como las neuronas parvocelulares de la zona periventricular. El hipotálamo también regula la actividad del sistema nervioso autónomo, a través de complejos circuitos cerebrales. Durante la respuesta de estrés algunas de las conexiones entre el hipotálamo, la hipófisis y otras glándulas periféricas se activan, mientras que otras se inhiben.



### 4.2.3 La respuesta

En general podemos decir que en la respuesta de estrés tienen lugar cambios a corto plazo (cambios rápidos) y cambios que se sostienen en el tiempo, implicando la actuación coordinada de dos sistemas fundamentales, a saber, el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino.

Los *cambios autonómicos* en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, lo que provocará un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) e inducirá una serie de cambios fisiológicos generales. Ante un estímulo estresante, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula directamente a la médula de la glándula adrenal a fin de que segregue adrenalina, lo que pone en marcha diferentes procesos metabólicos que proporcionan la energía que se necesita para hacer frente a la situación estresante.

Si el estrés se mantiene durante cierto tiempo, el sistema simpático mantiene una actividad elevada y puede desencadenar varios efectos metabólicos y fisiológicos: aumento de la frecuencia y fuerza del latido cardíaco, contracción del bazo, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, liberación hepática de azúcar almacenada hacia la musculatura, aumento de glucemia, redistribución de la sangre que circula por la piel y vísceras, incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial, dilatación de la pupila, aumento de la coagulabilidad de la sangre, aumento de los linfocitos circulantes, inhibición de la secreción de insulina y estimulación de la secreción de glucagón en el páncreas.

¿Qué ocurre a nivel del sistema nervioso central? Diferentes trabajos han encontrado que la exposición a un agente estresante puede aumentar la liberación de noradrenalina en diversas regiones cerebrales, como la parte lateral del prosencéfalo basal, la corteza frontal y el hipotálamo. Hoy sabemos que la secreción de noradrenalina cerebral delante de un agente estresante está controlada por una vía que va del núcleo central de la amígdala al locus coeruleus (la región del tronco del encéfalo que contiene el cuerpo de las neuronas que liberan este neurotransmisor en diferentes regiones cerebrales).

Los *cambios neuroendocrinos* en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del eje HPA. La activación de este eje tiene como resultado la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de arginina vasopresina (AVP), en una zona del hipotálamo (la región parvocelular medial del núcleo paraventricular). Los axones de las neuronas parvocelulares de esta región del núcleo paraventricular del hipotálamo proyectan alrededor de los capilares de un sistema vascular especializado (el sistema porta hipotalámico-hipofisario) de la eminencia media, donde liberan CRH, AVP y otros neuropéptidos. Este sistema garantiza que las neurohormonas no se diluyan en la circulación sanguínea general y que estas señales hormonales sean captadas por las células de

la hipófisis anterior (también conocida como adenohipófisis). De esta forma, la CRH actúa sobre las células corticotropas de la adenohipófisis para estimular la producción y secreción de la hormona adrenocorticotrópica o también denominada corticotropina (ACTH). La AVP ejerce una débil estimulación de las células corticotropas, pero potencia de forma acentuada los efectos de la CRH sobre estas células. Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo reciben proyecciones excitadoras de la amígdala e inhibitorias del hipocampo. Asimismo, estas neuronas también reciben proyecciones noradrenérgicas y otras proyecciones monoaminérgicas de diferentes regiones del tronco del encéfalo. Los efectos de la CRH y de otros péptidos relacionados están mediados por dos tipos de receptores: CRH-R1 y CRH-R2. La AVP tiene tres tipos de receptores: V1a, V1b y V2. En la hipófisis anterior, la CRH se une a receptores de tipo CRH-R1, mientras que la AVP se une a receptores de tipo V1b.

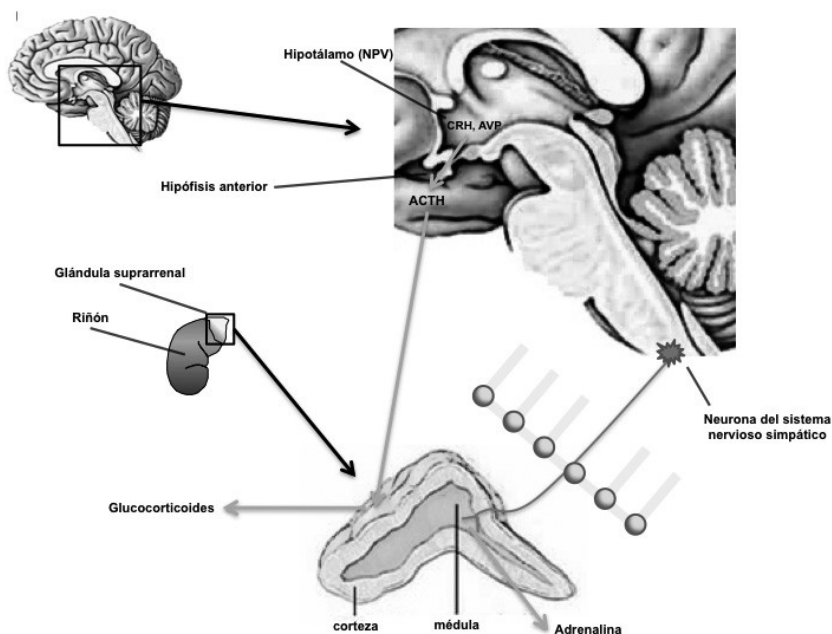
La CRH se libera en situación basal siguiendo una ritmicidad que parece estar controlada, al menos parcialmente, por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. De esta manera, en los seres humanos la máxima secreción de este péptido ocurre en la mañana cuando se aproxima la hora de despertarse. No obstante, en una situación de estrés las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo liberan CRH, AVP y otros neuropéptidos.

La CRH y la AVP promueven la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), que es la proteína precursora que da lugar a la ACTH y a otras moléculas como la  $\beta$ -endorfina y la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH). La ACTH, al actuar sobre el receptor de melanocortina de tipo 2, estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides (cortisol en humanos y corticosterona en otras especies de animales como es el caso de la rata) por parte de las células de la capa superficial (zona fasciculata) de la corteza de la glándula adrenal. La liberación máxima de ACTH se observa normalmente entre 5 y 10 minutos después de la aparición del agente estresante, mientras que los niveles máximos de glucocorticoides aparecen a los 20 ó 30 minutos después de la exposición al estresor.

La CRH también actúa como neurotransmisor en diferentes regiones subcorticales y del tronco del encéfalo involucradas en el procesamiento de la información emocional, como el núcleo central de la amígdala, la sustancia gris periacueductal y el locus coeruleus. Algunos de los elementos de la respuesta de estrés parecen deberse a la liberación de CRH en el sistema nervioso central.

Los estímulos que activan la liberación de las hormonas del eje HPA, no solo inducen la liberación de CRH, AVP y otros neuropéptidos en la eminencia media sino que también aumentan la transcripción de sus genes en las neuronas del núcleo paraventricular. Por ejemplo, se ha podido comprobar que cuando los agentes estresantes presentan la suficiente intensidad y la exposición a los mismos es prolongada, se puede detectar en las neuronas del núcleo paraventricular un aumento del ARN mensajero de la CRH entre 2 y 4 horas después de la exposición inicial al agente estresante.

Los glucocorticoides pueden ejercer un efecto de retroalimentación negativa para inhibir la transcripción de la POMC. Estas hormonas pueden entrar fácilmente en el cere-



**Figura 17.** Interacción de los sistemas neuroendocrino (eje hipotálamo–pituitario–adrenal –HPA–) y autónomo en la respuesta al estrés. En respuesta al estrés, las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta última es liberada junto con la vasopresina en la sangre (eminencia media), produciendo la secreción en la circulación sanguínea de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por parte de las células secretoras de la hipófisis anterior. La ACTH activa la captación de glucosa en los músculos y estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal. Los glucocorticoides facilitan la presencia de glucosa en los tejidos que la requieren para poner en marcha la respuesta más adaptativa. Por otro lado, en relación con el sistema autónomo, la activación del sistema nervioso simpático se inicia cuando la información hipotalámica llega a las células preganglionares simpáticas de la médula espinal, por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo o, indirectamente, a través del núcleo del tracto solitario. Esta información llega a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde se localiza la sinapsis con las neuronas postganglionares. Estas últimas liberan noradrenalina en los diferentes órganos que inervan. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas producen la activación directa de la médula de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de adrenalina al torrente circulatorio. Las sustancias secretadas por la acción del sistema nervioso simpático (noradrenalina y adrenalina) aumentan el flujo sanguíneo a los músculos y provocan que el glucógeno almacenado se convierta con rapidez en glucosa para ser utilizada. Los glucocorticoides liberados en la circulación sanguínea promueven la movilización de la energía almacenada y potencian los numerosos efectos mediados por el sistema nervioso simpático. El sistema nervioso simpático también inerva directamente la corteza de la glándula suprarrenal, participando en la regulación de la liberación de glucocorticoides. En definitiva, el eje HPA y el sistema simpático tienen acciones complementarias en todo el cuerpo, incluyendo la movilización de energía y el mantenimiento de la presión sanguínea durante el estrés.

Adaptada de Jordi Fernández (2008)

bro para unirse a dos tipos de receptores de corticosteroides citosólicos: el receptor de mineralcorticoides (MR) y el receptor de glucocorticoides (GR). El MR se expresa fundamentalmente en tejido renal, en el corazón y en el intestino, aunque también en regiones límbicas como, por ejemplo, el hipocampo. Este receptor está implicado en el mantenimiento de la presión sanguínea y en la regulación de los ritmos biológicos. El MR presenta una alta afinidad para los glucocorticoides endógenos y se ocupa cuando los niveles hormonales son bajos (por ejemplo, durante condiciones fisiológicas normales con los niveles basales de glucocorticoides). El GR se expresa en todos los tejidos del organismo y presenta una baja afinidad para los glucocorticoides endógenos. En condiciones fisiológicas normales, se ocupa mínimamente y necesita de altas concentraciones de glucocorticoides para estar completamente activado (por ejemplo, delante de un agente estresante).

El mecanismo fundamental por el que los receptores MR y GR ejercen sus efectos es a través de la regulación transcripcional de genes sensibles. Debido a su naturaleza, los glucocorticoides pueden entrar fácilmente en las células, pasando libremente a través de las membranas celulares y pueden unirse a los dos tipos de receptores intracelulares (MR y GR). El complejo hormona-receptor actúa uniéndose a secuencias reguladoras de ADN específicas (denominadas *elementos de respuesta hormonal*), adyacentes a genes concretos. El complejo hormona-receptor unido puede facilitar (o inhibir) la transcripción de estos genes y, por lo tanto, la síntesis de las proteínas codificadas por ellos. Las proteínas sintetizadas dan como resultado un cambio funcional de la célula, en las sustancias que en ella se sintetizan o en los receptores que contiene. No obstante, los glucocorticoides también pueden ejercer efectos no genómicos más rápidos actuando a través de receptores acoplados en la membrana celular en diferentes regiones cerebrales.

A nivel basal, los glucocorticoides se liberan en el plasma desde las glándulas adrenales, en pulsos discretos que muestran una ritmicidad circadiana (cada 24 horas, mostrando un pico antes del comienzo del ciclo de actividad de la persona) y ultradiana (cada hora, mostrando un patrón de secreción pulsátil). Además, se pueden liberar en situaciones de estrés de una forma aguda. Las respuestas celulares a los pulsos de glucocorticoides durante los ciclos circadianos o ultradianos y después de la exposición a un agente estresante queda determinada por la interacción dinámica entre los glucocorticoides y los receptores MR y GR, así como por los efectos genómicos y no genómicos de dichos receptores.

¿Cómo sabe el cerebro cuándo tiene que detener la secreción de glucocorticoides? Un control normativo adecuado del eje HPA es vital para la salud y la supervivencia, y se consigue mediante mecanismos de retroalimentación negativa que implican acciones rápidas y genómicas de los glucocorticoides en la hipófisis y en otras zonas del cerebro. Varios de los mecanismos que median en los efectos del estrés sobre el cerebro y el comportamiento implican un papel destacado de los glucocorticoides. De esta forma, la reactividad del eje HPA al estrés queda determinada, en parte, por la capacidad de los propios glucocorticoides para regular la liberación de CRH y de ACTH al unirse sobre los recepto-

res MR y GR. Los bucles de retroalimentación que inactivan al eje y lo devuelven a un punto homeostático se controlan a varios niveles que van desde la glándula suprarrenal hasta el hipotálamo y otras regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal. Por el contrario, la amígdala activa al eje HPA para potenciar la respuesta endocrina al estrés.

Tal como veíamos anteriormente, los receptores GR muestran diferentes niveles de expresión cerebral. Debido a la baja afinidad del GR por los glucocorticoides, es lógico pensar que estos receptores se expresarán preferencialmente en regiones que tengan un papel importante en el control de este eje endocrino cuando los niveles de glucocorticoides son elevados. De esta forma, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo y las neuronas hipocampales muestran una alta expresión de este tipo de receptores (recorremos que el hipocampo envía proyecciones inhibitorias sobre las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo). De todas formas, es necesario destacar que las neuronas del hipocampo también presentan receptores de corticosteroides de tipo MR. Asimismo, en algunos núcleos de la amígdala y de la corteza prefrontal también aparecen niveles de GR que van de moderados a altos. Ya veremos en capítulos posteriores cómo estos receptores, en estas tres estructuras cerebrales, desempeñan un papel crítico a la hora de explicar los efectos que tiene la respuesta de estrés sobre los mecanismos de aprendizaje y memoria. En definitiva, podemos concluir que nuestro cerebro es capaz de medir la cantidad de glucocorticoides que hay en nuestra sangre. Asimismo, también puede analizar la velocidad de cambio de nivel. De forma añadida, hemos de tener presente que las respuestas diferenciales del GR dependen del patrón pulsátil de liberación de glucocorticoides.

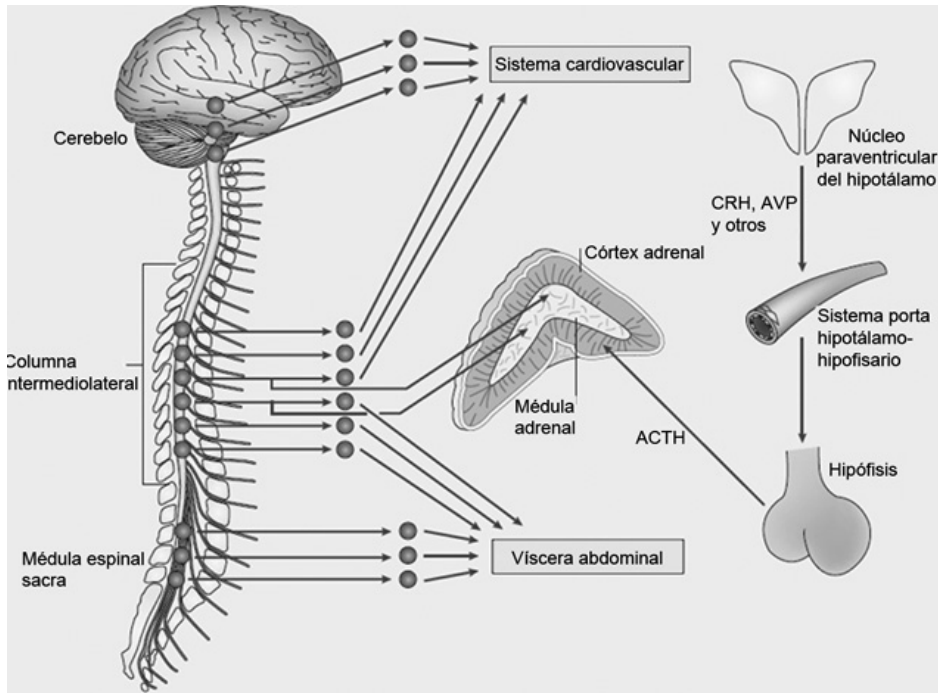
En condiciones normales, un aspecto relevante del sistema pituitario–adrenal es la conexión de proalimentación positiva y retrasada entre la hipófisis y la glándula suprarrenal y una retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la liberación de ACTH. En seres humanos, cada episodio de secreción de ACTH es seguido de una respuesta retrasada de cortisol, además del rápido efecto inhibitorio que éste ejerce sobre la secreción de ACTH. Tal como hemos visto, al núcleo paraventricular del hipotálamo le llega información desde diferentes estructuras del sistema nervioso. Estas neuronas reciben conexiones del núcleo supraquiasmático, lo cual puede contribuir a los patrones rítmicos de actividad del eje endocrino, tal como veremos al final del capítulo. Asimismo, el núcleo paraventricular también recibe información de diferentes componentes del sistema límbico relacionados con el procesamiento de la información emocional. El tronco del encéfalo proporciona información crítica sobre el medio interno a esta región hipotalámica. Además, tal como acabamos de ver, los glucocorticoides ejercen una retroalimentación negativa sobre la liberación de CRH y de AVP por parte de las neuronas del núcleo paraventricular. Estas neuronas liberan CRH y AVP al sistema porta, para activar a las células corticotrópicas de la hipófisis anterior a secretar ACTH al torrente sanguíneo. En seres humanos y en otros animales, la principal localización para la retroalimentación negativa de los glucocorticoides circulantes es la hipófisis anterior. Tal como exponíamos anteriormente, existe un

retraso en el efecto de proalimentación de la ACTH sobre la secreción de glucocorticoides. Este efecto resulta de la necesidad para la ACTH de inducir la síntesis de glucocorticoides antes de que se liberen desde las células de la corteza adrenal. Es necesario tener presente que la inervación simpática de la glándula adrenal puede modular la sensibilidad de esta glándula a la ACTH circulante. Esto podría ayudar a explicar, como mínimo parcialmente, la disociación existente entre ACTH y glucocorticoides.

Aproximadamente un 95% de la cantidad total de glucocorticoides circulantes se encuentra unido a proteínas transportadoras que hacen que esta hormona no presente actividad biológica hacia sus células diana. La principal proteína transportadora de estas hormonas es la globulina de unión a los corticosteroides (CBG). Cameron *et al.*, (2010) han mostrado que el efecto de los glucocorticoides sobre sus tejidos diana se encuentra más relacionado con el perfil pulsátil pronunciado de esteroides libres y con actividad biológica que con el nivel total de cortisol medido en el torrente circulatorio. Teniendo presente que la forma libre de glucocorticoides es crucial para la consiguiente respuesta de señalización intracelular, este efecto tienen una importante implicación fisiológica. Además la CBG actúa como un sensor de temperatura, en tanto que muestra una marcada reducción de la afinidad por los glucocorticoides cuando la temperatura corporal aumenta durante los procesos de fiebre.

Los glucocorticoides son secretados tónicamente (con variación en función de los ritmos circadianos, tal como veremos posteriormente) o de forma fásica en respuesta a un agente estresante. En respuesta al estrés, los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, facilitan la disponibilidad de grasas como fuente de energía. Por ejemplo, estas hormonas generan una inhibición del almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos (por medio de la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón), estimulan la formación de glucosa a partir del hígado y provocan un aumento de aminoácidos en la sangre, para generar nueva glucosa y reparar los tejidos dañados. Entre otras acciones, una secreción prolongada de glucocorticoides: 1) inhibe los procesos inflamatorios que ayudan al organismo a reducir el daño en los tejidos en caso de lesiones, 2) reduce la respuesta del sistema inmunitario y, por consiguiente, disminuye la resistencia a la infección, 3) retrasa el crecimiento de nuevo tejido en torno a una herida y 4) suprime la secreción de hormonas sexuales y altera el crecimiento corporal.

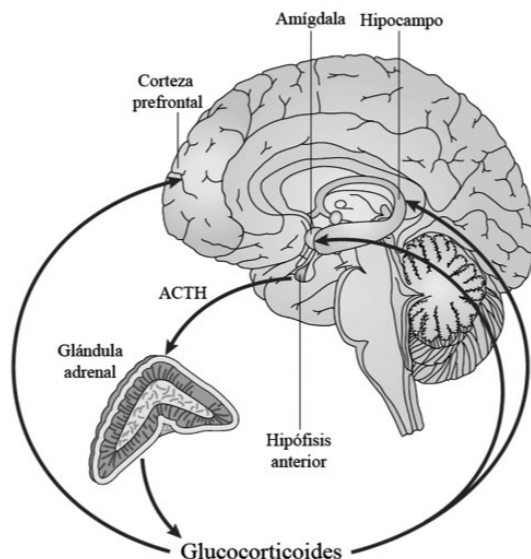
Además de estos dos sistemas fundamentales en la respuesta al estrés (el sistema nervioso autónomo y el sistema neuroendocrino), también participan algunos componentes de los sistemas metabólico e inmunitario, por ejemplo, las citocinas inflamatorias y otras hormonas metabólicas. Tanto el sistema nervioso simpático, como algunos componentes de los sistemas metabólico e inmunitario afectan a la actividad del eje HPA, pudiendo modificar su papel funcional. Por este motivo, los cuatro sistemas estarían implicados en los cambios patofisiológicos que ocurren en respuesta al estrés crónico.



**Figura 18.** Representación de los ejes simpático–adrenomedular (izquierda de la figura) e hipotálamo–pituitario–adrenal (HPA) (derecha de la figura). Se trata de los sistemas principales para mantener o reincorporar la homeostasis durante el estrés. La exposición a agentes estresantes produce una activación de las neuronas simpáticas preganglionares del núcleo intermedialateral de la médula espinal toracolumbar (T y L respectivamente). Esta activación simpática representa la clásica respuesta de «lucha o huida» que fue calificada por primera vez por Walter Cannon y sus colegas a principios del siglo xx; generalmente aumenta los niveles de circulación de la adrenalina (principalmente de la médula suprarrenal) y noradrenalina (principalmente de los nervios simpáticos), el pulso cardíaco y la fuerza de contracción, la vasoconstricción periférica y la movilización de energía. El tono parasimpático también se puede modular durante el estrés. En el sistema parasimpático, la activación de los núcleos preganglionares craneosacrales activa los núcleos postganglionares situados en o cerca de los órganos finales a los que excita; las acciones parasimpáticas suelen ser opuestas a las del sistema simpático. En el eje HPA, la exposición a factores de estrés activa las neuronas hipofisiotróficas del núcleo paraventricular del hipotálamo que secretan hormonas de liberación, tales como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina arginina (AVP), en el sistema porta hipotálamo–hipofisario. Estas hormonas de liberación actúan sobre la hipófisis anterior para promover la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez actúa sobre la corteza de la glándula suprarrenal (concretamente sobre la zona fasciculada) para iniciar la síntesis y liberar glucocorticoides (por ejemplo, corticosterona en ratas y cortisol en humanos). Los glucocorticoides en circulación promueven entonces la movilización de la energía almacenada y potencian los numerosos efectos mediados por el sistema nervioso simpático, como, por ejemplo, la vasoconstricción periférica. Adaptada de Ulrich–Lai y Herman (2009)

A nivel temporal la adrenalina actúa en cuestión de segundos, mientras que los glucocorticoides pueden extender su actividad durante minutos y horas. Por este motivo, los glucocorticoides pueden participar tanto de la propia respuesta de estrés como de los procesos de recuperación que tienen lugar cuando ha desaparecido el agente estresante.

Autores como Shelley Taylor también han sacado a relucir recientemente otras sustancias que podrían tener un papel importante en relación a la respuesta de estrés en el caso de hembras de diferentes especies como, por ejemplo, una sustancia denominada oxitocina. La oxitocina parece ser crítica para algunas conductas reproductoras y para la socialización.



**Figura 19.** Cuando el cerebro detecta una amenaza, se activa una respuesta fisiológica coordinada que implica componentes del sistema autónomo, neuroendocrino, metabólico e inmunitario. Con relación a la respuesta de estrés a largo plazo, el sistema que se activa es el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). Las neuronas hipotálamicas de la región parvocelular medial del núcleo paraventricular liberan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina arginina (AVP). Esto activa la secreción subsiguiente de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) de la hipófisis anterior, lo que conlleva la producción de glucocorticoides por parte de la corteza de la glándula suprarrenal. En la respuesta de estrés a corto plazo, la médula de la glándula suprarrenal libera catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). La capacidad de respuesta del eje HPA al estrés viene determinada en parte por la capacidad de los glucocorticoides para regular la liberación de ACTH y CRH al unirse a dos receptores de corticosteroides: el receptor de glucocorticoide (GR) y el receptor de mineralcorticoide (MR). Tras la activación del sistema y una vez apaciguado el factor de estrés percibido se desencadenan bucles de retroalimentación a varios niveles del sistema (es decir, desde la glándula suprarrenal hasta el hipotálamo y otras regiones del cerebro, como, por ejemplo, el hipocampo y la corteza frontal) a fin de ordenar la desconexión del eje HPA y regresar a un punto homeostático. Por el contrario, la amígdala activa el eje HPA para poner en movimiento la respuesta al estrés necesaria para solventar el estímulo amenazante.



Es necesario destacar que no todos los agentes estresantes producen los mismos patrones fisiológicos de respuesta de estrés, dado que la velocidad, magnitud y patrón en la liberación de una hormona puede variar en relación al agente estresante elicitador de la respuesta.

A lo largo de la respuesta de estrés se liberan glucocorticoides, adrenalina, prolactina, péptidos opiáceos y otras sustancias que iremos analizando a lo largo del libro. Estas sustancias, ¿son liberadas independientemente de la intensidad del agente estresante? La respuesta a esta cuestión es negativa. Parece ser que el sistema es muy sensible a la intensidad del agente estresante, lo que denota una relación lineal entre el grado de secreción de adrenalina y los niveles de presión sanguínea, entre los niveles de secreción de glucagón y el nivel de hipoglucemia, etcétera. Nuestro cerebro es capaz de hacer un análisis certero del agente estresante y de llevar a cabo, al mismo tiempo, un cálculo preciso de la magnitud del desequilibrio que genera dicho agente estresante en nuestro organismo y de la velocidad a la que lo hace, para poder contrarrestar sus efectos. Por este motivo, hemos de partir de la concepción de que la respuesta de estrés es enormemente adaptativa. Más adelante analizaremos dónde puede radicar el problema y el porqué puede afectar el estrés a nuestra salud.

¿Qué ocurre a nivel más central? Wang *et al.*, (2005) han mostrado que la corteza prefrontal derecha (que se asocia con la emoción negativa, con la vigilancia y con las conductas dirigidas a metas) se activa en respuesta al estrés inducido por un agente de tipo psicosocial (cálculo aritmético llevado a cabo bajo presión), con la concomitante supresión de la actividad de la corteza orbitofrontal y prefrontal izquierdas (relacionadas con la emoción positiva y con metas de tipo hedónico). También han observado una activación cerebral del sistema límbico (putamen, ínsula y corteza cingulada anterior) al concluir la tarea estresante. ¿Podría esta activación cerebral producida por un agente estresante ser diferencial en función del género?

#### ***4.2.4 Un cerebro masculino y femenino para el estrés***

Los hombres son generalmente más susceptibles a sufrir enfermedades infecciosas e hipertensión. Asimismo, son más proclives a manifestar conductas agresivas y a mostrar abuso de diferentes drogas. En el caso de las mujeres, éstas presentan mayor propensión a las enfermedades autoinmunes, a sufrir dolor crónico y trastornos del estado del ánimo como la depresión y la ansiedad. Parece ser que algunas de estas diferencias de género emergen durante la época reproductiva de las mujeres y generalmente se ven reducidas a lo largo de la menopausia, sugiriendo un papel importante de las hormonas sexuales en la génesis de esta diferenciación. Diferentes grupos de investigación han propuesto que las diferencias individuales en la reactividad de la respuesta de estrés podrían constituirse como un factor de riesgo importante en los problemas de salud diferenciales en función del género, en conjunción con otros factores genéticos, hormonales y sociales.

Hoy sabemos que el género resulta importante para determinar la vulnerabilidad al estrés de tipo psicosocial. Distintos trabajos han mostrado que, en general, los hombres muestran una mayor respuesta del eje HPA y una mayor reactividad simpática ante agentes estresantes de tipo psicosocial, como hablar en público o llevar a cabo tareas aritméticas. Esta mayor respuesta simpaticoadrenal mostrada por los hombres se ha relacionado con la patogénesis de trastornos cardiovasculares, supresión del sistema inmunitario y una mayor propensión a la puesta en marcha de conductas agresivas. En mujeres, Goldstein *et al.*, (2005) han podido comprobar que los estrógenos pueden mitigar la reactividad del sistema nervioso simpático y del eje HPA.

Recientemente, Wang *et al.*, (2007) han mostrado que la respuesta de estrés en hombres se asocia a un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal derecha y una reducción del flujo sanguíneo cerebral en la corteza orbitofrontal izquierda. Esta asimetría en la actividad frontal correlaciona con los niveles de cortisol que muestran los sujetos. En mujeres han podido comprobar que la respuesta de estrés se asocia a un aumento de actividad en el sistema límbico, sobre todo en el núcleo accumbens, en el putamen, en la ínsula y en la corteza cingulada. Dicha activación muestra muy poca correlación con los niveles de cortisol.

Desde un punto de vista conductual y neuroendocrino, Taylor *et al.*, (2000) sugieren que ante una amenaza los hombres tienden a mostrar pautas que encajan con la respuesta de **lucha o huida** propuesta por Cannon, mientras que las mujeres tienden a mostrar protección y cuidado hacia su progenie y una búsqueda de cohesión social para su defensa. Aunque la respuesta de estrés implica la activación tanto del sistema nervioso simpático como del eje HPA en ambos sexos, en las mujeres, desde un punto de vista evolutivo, ésta se podría haber agregado a los procesos de cuidado y cariño (especialmente aquellos mediados por la hormona oxitocina y los estrógenos), que son capaces de amortiguar la reactividad del sistema nervioso simpático y del eje HPA. Según estos autores, ante un agente estresante, una respuesta de **lucha o huida** pone en marcha recursos que aumentan la alerta, el centro de atención y la emoción de miedo e inhibe la puesta en marcha de conductas apetitivas para poder sobrellevar de una forma eficiente la situación y sobreponerse a la amenaza o al cambio. Tal como veíamos en el punto anterior, esta hipótesis concuerda con los resultados mostrados por Wang *et al.*, (2007), en tanto que la corteza prefrontal derecha (asociada a emociones negativas y a los sistemas atencionales y de vigilancia) se activa delante de una situación estresante y se inhiben la corteza orbitofrontal y prefrontal izquierdas (asociadas a emociones positivas y a metas de tipo hedónico). El hecho de que estos mismos autores, dos años más tarde, hayan encontrado este patrón de actividad más predominante en hombres, refuerza la idea de que la respuesta de estrés en éstos se caracteriza por una tendencia a la lucha o la huida. En el caso de las mujeres, tal como hemos visto, la respuesta de estrés parece asociarse a un aumento de actividad en el putamen, en la ínsula, en la corteza cingulada y en el estriado ventral. Ésta última estructura subcortical resulta crítica en el sustrato nervioso del placer y presenta recepto-

res para la sustancia neurotransmisora dopamina y para las hormonas oxitocina y vasopresina, entre otras.

Olvidemos por un momento el estrés y centrémonos en el amor. ¿Qué sucede con el amor romántico? Cuando estamos enamorados, nuestro mundo parece cambiar. Somos capaces de pasarnos horas enteras hablando con la persona de la que estamos enamorados, de tal forma que parece que el tiempo y el mundo se detienen a nuestros pies. Todos los demás factores y estímulos parecen perder su interés, y lo único que nos importa es interactuar con nuestro amor. Algo parecido sucede con las drogas. Un adicto a una determinada sustancia (por ejemplo, la heroína) puede llegar a perder el interés por otros factores de su vida (las relaciones sociales, el trabajo, el cuidado del cuerpo y de la salud, etcétera.), centrándose únicamente en todo lo que concierne a la droga. Hoy sabemos que el consumo de sustancias adictivas genera cambios en el cerebro relacionados con los mecanismos de plasticidad. ¿Ocurre lo mismo con el enamoramiento?

Cuando estamos enamorados, cambia incluso nuestra visión del mundo. Pequeñas cosas, nimios estímulos que en circunstancias normales no suscitarían nuestro interés, parecen evaluarse de otra forma. Las interpretaciones que podemos llevar a cabo de una determinada situación o contexto varían enormemente en función del estado en el que nos encontremos. Un enamorado puede obtener connotaciones y prestar atención a detalles que en otro estado sería bastante improbable que manifestara. Por ejemplo, una persona enamorada percibirá el rocío presente en una flor, la puesta de sol en un atardecer o el olor de un determinado estímulo de forma diferente a como lo haría si no estuviera enamorado. ¿Qué sucede en nuestros cerebros que modifica nuestras percepciones de tal forma?

La pasión del amor crea en nosotros sentimientos de euforia y felicidad que suelen ser difíciles de describir. Desde un punto de vista cerebral, las áreas que se activan en respuesta a los sentimientos románticos se encuentran asociadas a las regiones que contienen altas concentraciones de la sustancia neurotransmisora denominada dopamina. La dopamina desempeña un papel crítico en el refuerzo y la adicción. Además de la dopamina, otras dos sustancias que se han relacionado con el amor romántico han sido la oxitocina y la vasopresina. El hipotálamo parece ser una de las regiones cerebrales críticas en la regulación de estas tres sustancias.

La oxitocina y la vasopresina se liberan en sangre durante el orgasmo, tanto en el caso del hombre como en el de la mujer. Las concentraciones de ambas sustancias aumentan durante la fase de apego romántico y durante el emparejamiento. En las mujeres son, asimismo, liberadas durante el parto y cuando alimentan a su bebé mediante la lactancia materna. Parece que estas sustancias también se distribuyen en las regiones del cerebro que se activan durante el amor maternal. En el caso del hombre, la vasopresina se ha relacionado con la conducta social y con la agresión.

El amor en sus estadios iniciales, después de todo, parece como si fuera una obsesión que monopoliza nuestro pensamiento. Se ha podido demostrar que en los estadios iniciales del enamoramiento se da un decremento de los niveles de una sustancia que utilizan

las neuronas para comunicarse: la serotonina. Decrementos parecidos se han mostrado en pacientes con trastornos obsesivos. Asimismo, en estos estadios iniciales también parece haber una correlación entre el enamoramiento y otra sustancia: el factor de crecimiento nervioso. Se ha visto que las personas que se acaban de enamorar presentan niveles más elevados de esta sustancia que las personas que no están enamoradas o aquellas que están en una relación estable duradera. La concentración de esta sustancia parece correlacionarse significativamente con la intensidad de los sentimientos románticos.

Diferentes trabajos han mostrado que el hipotálamo se activa tanto en relación con los sentimientos románticos como en relación con placer y la activación sexual. No obstante, esta estructura no parece activarse con el amor maternal. Asimismo, tanto durante el deseo sexual como durante el enamoramiento tiene lugar un decremento de activación en regiones de la corteza frontal. La pasión que se observa durante el enamoramiento parece relacionarse con una suspensión temporal o con una laxitud de los criterios que utilizamos para evaluar a otras personas. Hoy sabemos que estas funciones dependen de la corteza frontal.

Una cara atractiva, la activación sexual y la experiencia visual de algún estímulo hermoso, como una puesta de sol en primavera, parecen activar la corteza orbitofrontal. Por su parte, la cara de la persona amada y estímulos con alto contenido sexual activan dos regiones corticales: la corteza cingulada anterior y la ínsula. Además, se ha podido comprobar que tanto las caras atractivas como el rostro de la persona amada reducen la actividad de la amígdala y de la corteza prefrontal derecha. Esto sugiere que no solo presentamos un juicio menos severo cuando estamos ante la persona amada, sino también cuando estamos ante personas atractivas. El hecho de que una persona sea atractiva genera un juicio más positivo por parte de los otros, ya que desde un punto de vista neural quedan suspendidos los signos de evaluación de desconfianza a partir del rostro de la persona.

La corteza orbitofrontal se halla conectada con diferentes áreas corticales y subcorticales (por ejemplo, la amígdala, la corteza cingulada anterior, el núcleo caudado, el putamen, etcétera) que se encuentran implicadas en el enamoramiento. En una palabra, cuando estamos enamorados nuestro cerebro presenta unos patrones de activación muy diferentes de cuando no estamos enamorados.

Belleza y amor se encuentran íntimamente relacionados con el deseo erótico. Hemos de tener presente que un amor intenso normalmente implica un alto deseo sexual. ¿Procesamos neuralmente la belleza de igual forma los hombres y las mujeres? Recientemente, un equipo de investigadores compuesto por miembros de la Universidad de las Islas Baleares, la Universidad Complutense de Madrid, la Universidad de California y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ha mostrado que la capacidad para apreciar la belleza difiere entre hombres y mujeres por lo que se refiere al cerebro. Estos investigadores han puesto de manifiesto que cuando las mujeres evalúan diferentes estímulos en relación con la belleza de los mismos, se activan regiones en el lóbulo parietal de los dos hemisferios cerebrales, mientras que en el caso de los hombres dicha activación

se da preferentemente en el hemisferio derecho. Es decir, los hombres solo utilizan la mitad del cerebro para apreciar la belleza. Los autores sugieren que estas diferencias parecen el resultado de procesos evolutivos con relación a diferencias de género en lo que respecta a los correlatos neurales de coordinación y categorización de las estrategias espaciales utilizadas. Las diferencias encontradas entre mujeres y hombres en relación con la apreciación de la belleza podrían reflejar diferencias en las estrategias asociadas con la división de las labores en los ancestros homínidos: las mujeres estaban básicamente orientadas a la recolección, mientras que los hombres se orientaban a la caza. Un hombre cazador necesitaba interpretar las relaciones espaciales entre los estímulos de una forma determinada. Además, la atención se tenía que centrar en el animal al que se pretendía dar caza. Mientras tanto, la mujer tenía que encargarse de las labores de recolección y del cuidado de la progenie. Las capacidades espaciales y atencionales que ésta debía poner en marcha diferían notablemente de las del cazador.

Después de este paréntesis de belleza y amor volvamos a la respuesta de estrés en las mujeres. Decíamos que la mayor actividad mostrada por éstas en el estriado ventral, en el putamen y en la corteza cingulada, delante de un agente estresante, encaja con la tendencia sugerida por Taylor *et al.*, (2000) a mostrar protección y cuidado hacia su progenie y a buscar de cohesión social para su defensa delante de una amenaza. Esta activación diferencial mostrada por las mujeres en comparación con los hombres, podría indicar un mecanismo neurobiológico intrínseco del cerebro femenino para activar los sistemas de refuerzo bajo una situación de estrés.

Diferentes trabajos electrofisiológicos y de neuroimagen han encontrado una asociación entre emociones positivas y negativas y la activación de la corteza prefrontal izquierda y derecha, respectivamente. Asimismo, niveles altos de actividad diferencial de la corteza prefrontal derecha se han asociado a un estilo afectivo negativo y a una supresión del sistema inmunitario. El hecho de que ante un agente estresante se de una mayor activación en los hombres, en comparación con las mujeres, en la corteza prefrontal derecha y una supresión de la actividad en la corteza orbitofrontal izquierda, podría constituirse como un correlato neural subyacente a las consecuencias negativas que el estrés tiene sobre la salud en los hombres en relación a la hipertensión, la supresión del sistema inmunitario y el abuso de sustancias.

Algunas evidencias parecen sugerir que la corteza prefrontal derecha podría desempeñar una función crítica de control y regulación de las emociones negativas, especialmente moderando e inhibiendo la actividad de la amígdala y de la corteza cingulada anterior dorsal que se asocian a un afecto negativo. En las mujeres, en ausencia de este efecto amortiguador de la corteza prefrontal derecha, la activación persistente en situaciones de estrés de la corteza cingulada anterior dorsal, podría hacerlas más vulnerables a trastornos del estado del ánimo. Teniendo presente el importante papel que desempeña la corteza prefrontal derecha en las funciones ejecutivas, en el control cognitivo, en la regulación emocional y en los procesos atencionales, diferentes autores sugieren que esta región podría

ser un sustrato neural crítico subyacente a las respuestas de adaptación y de afrontamiento ante el estrés.

En definitiva, a la luz de las investigaciones que hemos comentado podría haber una diferenciación cuantitativa y cualitativa en relación al género en las regiones cerebrales que se activan en la respuesta de estrés (sobre todo, cuando el agente es de tipo psicosocial). Además, las variaciones en cortisol se encontrarían asociadas con la actividad prefrontal asimétrica mostrada por los hombres, mientras que la activación de diferentes componentes límbicos (en especial, el estriado ventral) mostraría un menor grado de correlación con el cortisol, en el caso de las mujeres.

#### **4.2.5 Ritmos biológicos y estrés**

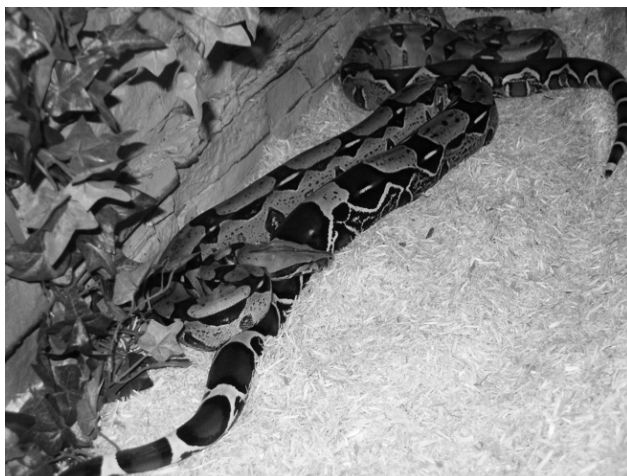
Trabajos muy recientes sugieren que la actividad pulsátil del eje HPA parece ser crítica para una óptima respuesta de diferentes procesos neurales que son sensibles a los glucocorticoides. Algunos autores sugieren que este eje neuroendocrino está en un continuo estado dinámico que fluctúa con rapidez. En organismos que no están sometidos a agentes estresantes, la actividad del eje HPA presenta una ritmicidad muy marcada. Nuestro organismo, de hecho, está sujeto a diferentes ritmos que siguen una regularidad. ¿Cómo son estos ritmos?

Los períodos que pasamos durmiendo y en vigilia presentan una periodicidad. Si nos paramos a pensar, muchas de las conductas que implementamos en nuestra dinámica diaria presentan cierta regularidad rítmica. Pero, ¿qué es un ritmo circadiano? Un ritmo circadiano es un ciclo rítmico de aproximadamente veinticuatro horas de duración, es decir, un ciclo que ocurre con una periodicidad circadiana.

Desde un punto de vista biológico, existen diferentes tipos de ritmos implicados en la regulación de diversos procesos. Sin ir más lejos, tal como veremos en capítulos posteriores, los diferentes estadios del sueño presentan una periodicidad de aproximadamente noventa minutos de duración (ritmo ultradiano). En diferentes especies animales, las conductas copulatorias se organizan en ciclos estacionales y son elicítadas por diferentes mecanismos endocrinos y ambientales (ritmos infradianos). Un ritmo infradiano es aquel que presenta una periodicidad superior a veintiocho horas. Por este motivo se trata de un ritmo que sucede menos de una vez al día. Los ritmos infradianos se pueden congregarse en función de si dependen o no de determinados factores geofísicos y en función del tiempo que utiliza la clave externa en consumir un ciclo. Desde un punto de vista biológico, el ciclo infradiano que más nos interesa es el estacional o circannual. Se trata de un ciclo que sigue las variaciones según el movimiento de traslación terrestre. Con vistas a una clasificación funcional en el ser humano, un ciclo infradiano de gran importancia es el ciclo ovárico o menstrual, que se completa en veintiocho días aproximadamente. Por otro lado, un ritmo ultradiano se refiere al ciclo que presenta una periodicidad de veinte horas o menos. La mayoría de estos ritmos suelen ser independientes de factores geofísicos. Este tipo de

ritmos pueden afectar sobre diferentes aspectos conductuales y cognitivos, y su frecuencia suele ser proporcional a la regulación metabólica y contraria a la edad. Un ejemplo de ritmo ultradiano es el ciclo de los estadios del sueño, que dura aproximadamente noventa minutos.

El ciclo de enfriamiento en boas y pitones es una fase preparativa necesaria para lograr con éxito la reproducción de ejemplares boidos, dado que estimula la formación de células reproductoras en los ejemplares macho y hembra maduros, además de facilitar el inicio de los comportamientos de cortejo por parte de los machos y de la receptividad a éstos por parte de las hembras, bien durante el citado ciclo de enfriamiento o bien al término de éste, es decir, cuando las temperaturas vuelven a sus estándares normales. La temperatura se convierte, por lo tanto, en una clave externa que ayudará a los animales a saber en qué momento estacional se encuentran. Ésta debe disminuir de forma gradual. Asimismo, el período de calor diurno debería ir reduciéndose proporcionalmente al fotoperiodo (otra de las claves externas), ya que no solo es importante que baje más la temperatura, sino que también el día se acorte y, por lo tanto, que el tiempo de soleamiento también se acorte. El fotoperiodo es un punto de vital importancia, ya que nos permite simular en condiciones artificiales la modificación de la longitud de las horas del día y la noche, propio del cambio de las estaciones. Si durante el conjunto del año mantenemos un fotoperiodo de doce horas de luz y doce horas de oscuridad, gradualmente durante las primeras semanas antes de la temporada reproductora tendrá que pasarse a un ciclo de ocho a dieciséis horas (que afectará también a la relación entre temperatura diurna y temperatura nocturna). La humedad ambiental sería la tercera de las claves externas que ayudaría a estimular el comportamiento reproductor. Este tipo de clave simula el incremento de lluvias propio del invierno tropical.



**Figura 20.** A la izquierda, ejemplar hembra de *Boa constrictor constrictor*. A la derecha, ejemplar macho.

Algunos de los ritmos responden de forma pasiva a cambios lumínicos y ambientales diversos. Otros ritmos se encuentran regulados por «relojes internos», que parecen mantenerlos en cierta periodicidad. ¿Qué sucedería si eliminásemos todas las claves que utilizamos para distinguir si es de día o de noche? Las modificaciones acaecidas a lo largo del día en relación con los niveles de iluminación mantienen el reloj interno ajustado a un ciclo aproximado de veinticuatro horas. En este caso, las variaciones en los niveles de luz sincronizan los ritmos endógenos. La luz desempeña el papel de *Zeitgeber*. Este término alemán, que carece de una traducción precisa al español, podría separarse en las palabras *Zeit* («tiempo») y *Geber* («dador»), un «dador de tiempo». El concepto se refiere a cualquier clave exterior capaz de ayudar a sincronizar un determinado ritmo endógeno. Sobre la base de la sincronización, se instituye una correspondencia estable entre el ambiente y el ritmo endógeno, y se asegura la correspondencia del tiempo biológico con el geológico. Uno de los *Zeitgeber* o sincronizadores más firmes en mamíferos es la estimulación lumínica. No obstante, hemos de tener presente que existen muchas otras claves externas que pueden participar en la sincronización de los ritmos biológicos, como la temperatura, la disponibilidad de alimento, las interacciones sociales, etcétera.

Imaginemos por un momento que estamos viviendo en la Edad Media. Por un determinado motivo nos encierran en la zona más recóndita de una oscura mazmorra. Nos encontramos en un contexto carente de claves externas temporales que nos ayuden a saber en qué momento del día o de la noche nos hallamos. Perdemos la noción del tiempo. No muy lejos de esta hipotética situación, en 1965, Aschoff publicó un experimento en el que un grupo de voluntarios permanecieron durante unos días en un período de aclimatación a un contexto en el que disponían de diferentes claves temporales. Durante dicho período, los sujetos mantuvieron un ciclo de sueño-vigilia de aproximadamente veinticuatro horas. Después de este período de aclimatación, se quitaron todas las claves externas que podían informar a los participantes del experimento del momento del día en el que se encontraban. En este contexto, los participantes se levantaron más tarde cada día y su ciclo de sueño-vigilia se fue haciendo más amplio de forma gradual, hasta alcanzar aproximadamente las veintiséis horas en su duración. Después de varios días en una condición de privación de las claves externas temporales, se devolvió a los sujetos a un entorno normal estimular. Una vez que estuvieron presentes las claves temporales externas, rápidamente se restauró el ciclo de veinticuatro horas.

Experimentos llevados a cabo en roedores en los años ochenta demostraron que el período de actividad motora del animal en una rueda de actividad, que normalmente ocurre por la noche al tratarse de animales de actividad nocturna, se cambiaba cuando el período de luz era modificado. De forma añadida, cuando se mantenía a los animales en un estado de constante iluminación, el ciclo de actividad motora seguía un período de aproximadamente veinticinco horas en lugar de las veinticuatro horas de cuando se daba el ciclo de luz-oscuridad.

La conclusión que podemos extraer de estos datos es que tanto el ser humano como otros animales poseemos un reloj interno que opera incluso en ausencia de información



externa sobre la hora del día. Bajo condiciones estimulares externas constantes el ciclo que hay que desarrollar se denomina ciclo de desarrollo libre.

El núcleo supraquiasmático, una pequeña región situada en el hipotálamo, es el reloj interno más importante en el control de la temporización de los ciclos de sueño y vigilia, dado que su lesión en animales de laboratorio suprime el ciclo circadiano de sueño–vigilia, a pesar de que estos animales presentaron la misma cantidad total de sueño que los animales sin lesión. El núcleo supraquiasmático se halla regulado en un ciclo de aproximadamente veinticuatro horas en ajuste a la rotación de la Tierra y a los ciclos de luz–oscuridad. Esta región hipotalámica controla otras funciones que se sincronizan con el ciclo de sueño–vigilia, como por ejemplo la secreción de determinadas hormonas, la temperatura corporal, la producción de orina, la presión sanguínea, etcétera.

En el apartado anterior se ha intentado definir el concepto de homeostasis y de alostasis. En esta perspectiva, una cuestión que nos hemos de plantear es la de si el organismo se encuentra siempre en un equilibrio constante. Asimismo, otra cuestión derivada de ésta y relacionada con el eje HPA, es si la secreción de glucocorticoides ocurre solo cómo un proceso de secreción tónica que varía de amplitud y que se encuentra únicamente relacionado con los ritmos circadianos o con la respuesta fásica a un agente estresante, o bien si la actividad de este eje ocurre de una forma más pulsátil en aras de un equilibrio dinámico continuo. Autores como Stafford Lightman y Becky Conway–Campbell abogan por esta última posibilidad. Según estos autores, el eje HPA funciona de una manera más efectiva cuando fluctúa de forma rápida a lo largo de un rango amplio de valores fisiológicos. Parece haber un patrón de secreción oscilatorio de glucocorticoides bajo una periodicidad ultradiana (cada hora). En el contexto de esta hipótesis, la secreción pulsátil de estas hormonas proporciona las bases para un mecanismo de equilibrio dinámico y continuo, fundamental para los procesos de autorregulación de la homeostasis y la alostasis.

Las personas presentamos una ritmicidad circadiana en el patrón de secreción de glucocorticoides y de ACTH que anticipa la vigilia y el ciclo de actividad. Es decir, las hormonas del estrés en condiciones normales aumentan aproximadamente una hora antes de despertarnos. Parece ser que resulta necesaria esta liberación hormonal para poner fin al sueño. Seguro que al lector le ha pasado alguna vez algo parecido. Imagínese que está acostumbrado a levantarse siempre a las siete de la mañana. Llega el sábado y decidimos poner el despertador a las diez, no obstante cuando llegan las siete ya estamos despabilados. Asimismo, algunas personas no necesitan despertador para levantarse, parecen tener un control de cuando se despertarán. Supongamos que nos vamos de viaje y tenemos que levantarnos a las cinco. Nos ponemos el despertador para no dormirnos, pero resulta que a las cinco menos diez nos despertamos. ¿Cómo es posible que cada día estamos acostumbrados a despertarnos a las siete y hoy nos despertamos antes de que la alarma suene a las cinco? Jan Born *et al.* publicaron en 1999 un trabajo en la revista *Nature* y demostraron que la expectación de que el sueño finalizará a una determinada hora induce un marcado aumento en la concentración de ACTH en sangre una hora antes de despertar.

Estos investigadores dijeron a un grupo de sujetos que los despertarían a las seis de la mañana. Resulta que a las cinco los niveles de ACTH aumentaron intensamente. Con este trabajo se ha demostrado que la regulación de la liberación de ACTH durante el sueño refleja un proceso preparatorio en la anticipación de la finalización del sueño.

Durante el invierno, cuando comienza la temporada de esquí, intento buscar tiempo para dejar que mis esquís se deslicen por la nieve andorrana. Para aprovechar al máximo el día y poder estar a primera hora de la mañana en pistas tengo que levantarme a las cuatro y media de la mañana. A pesar de que se que mi despertador funciona a las mil maravillas, la noche de antes compruebo varias veces que la alarma se ha puesto correctamente. Cuando me voy a dormir noto como que el sueño es mucho más ligero y de peor calidad. Tengo sueños de contenido bastante inconexo que me dejan algo ansioso y me levanto varias veces para ir al lavabo. A veces, incluso, me despierto justo antes de que vaya a sonar el despertador. Cuando llego a las pistas me noto muy cansado. Este cansancio podría atribuirse a que he dormido menos horas. No obstante, aunque me vaya a dormir antes y duerma las mismas horas que suelo dormir un día normal, el cansancio sigue ahí. ¿Qué es lo que ocurre? Posiblemente, mi sueño la noche previa al festín de nieve, no está siendo lo reparador que debería ser. Es probable que los niveles de las hormonas del estrés sean más altos durante la noche, en una nerviosa anticipación de no dormirme y de que el despertador realmente suene a las cuatro y media de la mañana. Una respuesta de estrés acacida durante el sueño puede comprometer la calidad de éste. Diferentes trabajos de privación de sueño en seres humanos han mostrado que la falta de sueño no deteriora las capacidades motoras de los individuos. No obstante, sí que parece afectar a las capacidades cognitivas y perceptivas de las personas que han experimentado privación. Estos deterioros suelen ser más frecuentes en tareas cognitivas monótonas, pasivas y simples. Después de la fase de privación, los participantes de los estudios aumentan la cantidad de horas de sueño durante la primera o la segunda noche, pero sin recuperar la cantidad total de sueño perdido por la privación. Además, se da una recuperación diferencial en función de los estadios del sueño: aproximadamente se recupera un 65% del el sueño de ondas lentas (SOL), un 50% del sueño REM y un 10% del sueño de los estadios I y II.

Hoy en día sabemos que la privación de sueño puede considerarse como un agente estresante. También sabemos que los agentes estresantes (sobre todo si son de tipo psicológico y social) pueden deteriorar la cantidad y la calidad de nuestro sueño. Pensemos en Óscar, ¿cuántas noches se habrá quedado en vela preocupado cavilando en cómo afrontará los gastos que se le avecinan este mes? Este efecto parece depender de la CRH, puesto que en diferentes estudios animales se ha podido comprobar que la administración cerebral de esta hormona suprime el sueño. Además, parece decantarse por el SOL, dado que cuando las personas están estresadas durante la vigilia antes del sueño o se les administra glucocorticoides durante éste presentan un SOL menos efectivo.

¿Qué sucede con las hormonas del estrés durante el sueño? Durante SOL se da una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y de los niveles de glucocorticoi-

des. Durante el sueño REM, por el contrario, se da un patrón opuesto. En muchos estudios se ha podido comprobar que la falta de sueño induce un aumento de los niveles tanto de glucocorticoides como de actividad simpática. Sapolsky sugiere que los niveles altos de glucocorticoides generados por la privación de sueño podrían desempeñar un papel en el debilitamiento de algunas formas de energía almacenadas en el cerebro, de forma que esto, junto a muchos de los efectos que tienen los glucocorticoides sobre la memoria, podría ayudar a explicar por qué la memoria se ve tan mermada cuando estamos faltos de sueño.

¿Qué ocurre en las personas que por su trabajo son víctimas de constantes privaciones de sueño, cambios de turnos o experimentan desfases horarios pronunciados? En 2001 Kwangwook Cho publicó en la prestigiosa revista *Nature Neuroscience* un estudio en el que comparaba a los auxiliares de vuelo de dos compañías de aviación que realizaban trayectos transcontinentales. En una de las compañías, los trabajadores disponían de dos semanas de descanso después de un vuelo transcontinental con gran desfase horario. Mientras que en la otra compañía solo disponían de cinco días. Los trabajadores que disponían menos tiempo para recuperarse presentaron unos niveles más altos de cortisol. El estudio demostró que las elevaciones prolongadas de cortisol implicaban un lóbulo temporal (que es donde se encuentra el hipocampo) más pequeño y alteraciones de memoria y de aprendizaje espacial. Además, esos déficit cognitivos resultaban más aparentes después de cinco años de exposición a los altos niveles de este glucocorticoide.

Volvamos a los ritmos y a la liberación endocrina. La ritmicidad circadiana en la liberación de ACTH y glucocorticoides se encuentra coordinada por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual posibilita la secreción de glucocorticoides necesaria para poner en marcha las actividades que sobrevendrán en el día de la persona.

Trabajos muy recientes en modelos animales y en seres humanos parecen sugerir que bajo esta ritmicidad circadiana se emplaza una actividad ultradiana subyacente al funcionamiento del eje HPA. Esta aparente subida y bajada diaria de la actividad del eje HPA, en realidad parece reflejar cambios en la amplitud de los pulsos, coincidiendo el mayor de estos pulsos con la fase previa al despertar y con el comienzo de la actividad circadiana. Hasta el momento, el origen de esta ritmicidad ultradiana en la actividad del eje HPA es desconocido. Teniendo presente todo lo que hemos comentado previamente en relación al núcleo supraquiasmático del hipotálamo, sería lógico que el generador de los pulsos fuera el propio hipotálamo. No obstante, los trabajos en relación a la liberación episódica de CRH de Mershon *et al.* (1992) en primates no humanos y de Ixart *et al.*, (1991) en ratas, parecen mostrar que la implicación de la actividad hipotalámica no resulta ser tan necesaria. En esta misma línea, a principios de los noventa del siglo pasado, Engler *et al.* mostraron que la desconexión de las neuronas hipotalámicas de la hipófisis no afectaba a la actividad ultradiana pituitaria-adrenal. Lightman y Conway-Campbell (2010) sugieren que la inervación del nervio esplénico y algunos mecanismos de regulación intra-adrenal podrían modular el patrón oscilatorio pituitario-adrenal, modificando la sensibilidad de la glándula suprarrenal a la ACTH.

En definitiva, la ritmicidad circadiana parece determinar la amplitud de los pulsos de glucocorticoides (altos al comienzo de la fase de actividad y bajos en las fases de inactividad y de descanso), mientras que la ritmicidad ultradiana caracteriza la frecuencia de los pulsos de estas hormonas. Walker *et al.* (2010) han propuesto un modelo teórico que analiza la actividad pulsátil del eje HPA. Dicho modelo muestra que la combinación de la conexión de proalimentación positiva y retrasada entre la hipófisis y la glándula suprarrenal (entre ACTH y glucocorticoides) y la retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la liberación de ACTH, parece ser suficiente para explicar la actividad ultradiana del eje HPA.

Tal como veíamos anteriormente, se puede liberar glucocorticoides tanto tónicamente (en función de los ritmos biológicos), como de forma fásica en respuesta a un agente estresante. Existe una relación muy importante entre la secreción pulsátil de glucocorticoides y la respuesta de estrés. Por ejemplo, a finales de los noventa, Windle *et al.* mostraron que la respuesta de estrés se veía facilitada durante la fase de subida del perfil ultradiano de secreción de glucocorticoides e inhibida durante la fase de caída. Sarabdjitsingh *et al.* (2010) han podido comprobar que incluso cuando se inducen de forma artificial los pulsos de glucocorticoides al administrar una infusión intravenosa de estas hormonas en animales a los que se les ha extirpado previamente las glándulas adrenales, la respuesta de la ACTH al estrés resulta superior en la fase de subida. Esto podría implicar que los cambios en la reactividad del hipotálamo y la hipófisis son un resultado directo de los niveles oscilatorios de la hormona infundida. Además, si la misma dosis de glucocorticoides se administra de forma constante (en lugar de administrarla bajo un patrón pulsátil), la respuesta de la ACTH al estrés se ve marcadamente reducida. De forma añadida, si se administran infusiones de glucocorticoides bajo un patrón pulsátil a los sujetos experimentales, aumenta el componente conductual característico de la respuesta de estrés con la concomitante activación de la amígdala, cuando dicha administración se da en la fase de subida del pulso ultradiano. Estos datos son consistentes con el trabajo llevado a cabo por Haller *et al.*, en el año 2000, en el que demostraron que las ratas machos se mostraban más agresivas con otros machos intrusos durante la fase de subida del pulso de corticosterona.

La amígdala constituye una estructura crítica para la regulación de las respuestas emocionales. Esta estructura subcortical localizada en el interior del lóbulo temporal medial envía proyecciones al hipotálamo y al tronco del encéfalo, influyendo, de esta forma, tanto en la actividad del eje HPA, como en la actividad del sistema nervioso autónomo (dos de los componentes que estudiaremos en relación a la expresión de una emoción). Asimismo, la amígdala responde a cambios rápidos en los niveles circulantes de glucocorticoides, lo cual la emplaza en una posición cardinal para la puesta en marcha de la respuesta de estrés.

Sólo un 5% del cortisol en sangre es biológicamente activo, en tanto que el 95% del restante se encuentra unido a proteínas transportadoras. Llegados a este punto, una cues-

ción importante a plantearse es si estos niveles de cortisol libre también muestran una ritmicidad ultradiana en el cerebro. En esta línea, Droste *et al.*, (2008) han mostrado que pulsos discretos de corticosterona, que pueden ser detectados en el torrente circulatorio, son capaces de acceder rápidamente al hipocampo. Esta estructura del lóbulo temporal medial, expresa ambos tipos de receptores para corticosteroides (GR y MR) de forma abundante y el hipocampo resulta crítico para la consolidación de la memoria. En base a estos resultados, podría pensarse que la ritmicidad ultradiana de los niveles de glucocorticoides podría modular funciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria. De forma añadida, Conway–Campbell *et al.* (2010) han mostrado que la ritmicidad ultradiana de los glucocorticoides dirige la transcripción cíclica del gen *Per1* en el hipocampo. Por otro lado, Joëls y Baram (2009) han encontrado que la disregulación de la ritmicidad ultradiana de la secreción de glucocorticoides modifica las propiedades electrofisiológicas del hipocampo. En un estudio reciente, Spiga y Lightman (2009) han evaluado la relación dosis–respuesta de los glucocorticoides en diferentes regiones cerebrales, como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y la hipófisis. Estos autores han encontrado diferencias significativas entre dichas regiones, sugiriendo que, al igual que en los tejidos periféricos, la acción de estas hormonas es específica en función de la región cerebral. Autores como Lightman y Conway–Campbell sugieren que dicha especificidad podría permitir una inducción diferencial de los genes apropiados en diferentes regiones cerebrales bajo condiciones normales. No obstante, delante de un agente estresante ocurriría una respuesta genómica diferente, durante la cual los pulsos basales serían reemplazados por una oleada prolongada de glucocorticoides. Estos autores sugieren que la actividad del eje HPA se encuentra en un estado dinámico y rápidamente fluctuante, cuyo patrón oscilante resulta crítico para mantener la reactividad al estrés y para prevenir una regulación a la baja de los sistemas de señalización de los glucocorticoides. En base a esta hipótesis, los niveles fluctuantes de glucocorticoides en el sistema nervioso central proporcionarían un mecanismo cardinal para el mantenimiento de la reactividad al estrés, por lo que se refiere a la activación neuronal y a la liberación de ACTH.

### 4.3 Estrés y sistema inmunitario

Se ha podido comprobar que el estrés altera la formación de nuevos linfocitos, así como su secreción en el torrente sanguíneo. Varios estudios han puesto también de manifiesto que la respuesta de estrés disminuye la creación de anticuerpos como respuesta a un agente infeccioso. Asimismo, la comunicación entre los linfocitos por medio de la liberación de mensajeros permanece muy disminuida frente a estímulos estresantes.

Como hemos visto hasta ahora, la respuesta de estrés aumenta el nivel de secreción de glucocorticoides, hormonas que deprimen la actividad del sistema inmunitario. Los glucocorticoides provocan una reducción de la glándula del timo, detienen la formación de

nuevos linfocitos T e inhiben la secreción de interleucinas e interferones. Asimismo, reducen la sensibilidad de los linfocitos a la alarma de infección. Estas hormonas tienen la capacidad de introducirse en los linfocitos para que segreguen una proteína que rompa su ADN. Aunque muchos aspectos de la inmunosupresión ante la respuesta de estrés pueden explicarse por la acción de los glucocorticoides, no todos los efectos dependen de dichas hormonas.

Entre los efectos que las citocinas tienen sobre el sistema neuroendocrino, estas sustancias producen una estimulación del eje HPA, con el resultante incremento de los niveles de CRH, ACTH y glucocorticoides. Dado que estas hormonas presentan un efecto inmunosupresor, algunos autores sugieren que la activación del eje HPA por parte de las citocinas podría constituir un modo de control de la función inmune por parte del sistema nervioso, que reduciría la funcionalidad del sistema inmunitario si ésta pudiera llegar a ser pernicioso y situara al organismo en peligro.

Hoy sabemos que las neuronas de una parte de la amígdala (el núcleo central) proyectan hacia las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que segregan CRH; por este motivo, es lógico pensar que la respuesta emocional negativa esté muy relacionada con la respuesta de estrés y la inmunosupresión. Varios estudios sugieren que la inmunosupresión que no se debe a la secreción de glucocorticoides podría estar bajo control neural directo, puesto que tanto la glándula del timo como la médula ósea y los nódulos linfáticos reciben *inputs* neurales. El sistema inmune es sensible a muchas sustancias segregadas por el sistema nervioso. Shavit *et al.* observaron que una descarga eléctrica intermitente que fuera inevitable producía una reducción de la sensibilidad al dolor y una supresión de la producción de células NK del sistema inmunitario en los animales experimentales, mediante la liberación de opiáceos endógenos.

Pero, ¿por qué suprimir al sistema inmunitario? Seguramente que el lector que haya leído con detenimiento los primeros capítulos del libro ve muy clara la respuesta a esta cuestión: mantener al sistema inmunitario implica mucho gasto energético y en una situación de estrés es adaptativo minimizar los gastos para movilizar la energía que tenemos disponible y dirigirla a los órganos que han de dar una respuesta en la situación de emergencia en la que nos encontramos. No obstante, volvamos a nuestro gladiador en el Coliseo. Dado que ha sobrevivido a la contienda, la herida que le ha infringido su adversario puede haberse infectado y si su sistema inmunitario no funcionara correctamente no habría muerto por la espada pero probablemente sí que morirá por una infección. En estas circunstancias no sería adaptativo mermar nuestras defensas contra la infección. Resulta que en los primeros momentos de la respuesta de estrés muchos de los componentes del sistema inmunitario se ven reforzados, en especial aquellos que participan en la inmunidad innata. Pensemos por unos momentos, la verdad es que tiene mucho sentido que en situaciones agudas de estrés reforcemos inicialmente a la inmunidad innata dado que se trata de una respuesta muy rápida e inespecífica a la lesión del tejido, mediante la que se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se inten-

ta destruir a los posibles patógenos. Con esta respuesta podemos frenar su acceso al organismo y erradicarlo o frenar su desarrollo en los tejidos invadidos. En una situación de emergencia aumenta las probabilidades de que suframos una lesión y que con ella los microorganismos penetren nuestras barreras de defensa llegando al interior del organismo. En el caso del gladiador es obvio, pero no en el caso de Óscar y de su preocupación por la hipoteca. Si el estrés se prolonga durante más tiempo se suprime al sistema inmunitario volviendo a unos niveles normales de respuesta, evitando de esta forma que haya un exceso de reactividad de este sistema que pueda llevarnos a una enfermedad autoinmune, es decir que el sistema esté tan reactivo que pueda llegar a atacar a nuestras propias células. Supongamos que unos manifestantes inician una protesta pacífica y se concentran en un determinado lugar. Las autoridades para evitar problemas mayores envían algunas unidades policiales al lugar de la concentración. La marcha transcurre sin problemas y los efectivos de la policía únicamente controlan que no haya ningún tipo de alteración del orden público. Ahora imaginemos que en lugar de enviar algunas unidades, las autoridades deciden enviar múltiples al lugar de los hechos. Estas unidades acordonan y rodean a la multitud encrespando los ánimos de la misma. En esta segunda situación existen más probabilidades para que haya un enfrentamiento e incluso, en los casos más graves, que se de una carga policial contra los manifestantes. Para complicar aún más la situación, supongamos que la policía va fuertemente armada y que sigue unas directrices que le permiten hacer uso de las armas ante cualquier indicio de agresión. El resultado puede alcanzar cotas catastróficas. Con el sistema inmunitario puede suceder algo parecido, si potenciamos la función inmune muy por encima de la línea basal de respuesta nos podemos encontrar con células y diferentes sustancias que en condiciones normales protegerían a las células del organismo de posibles invasores pero que en esta situación ponen en marcha un ataque contra algunos de los componentes del propio cuerpo. Algunos datos recientes parecen apuntar hacia la idea de que si se pone en marcha la respuesta de estrés de forma temporal pero frecuente aumenta el riesgo de que la carga policial irrumpa contra la multitud, es decir de sufrir una autoinmunidad. Subidas y bajadas de la función inmune llevadas a cabo en intervalos temporales contiguos y de forma reiterada facilitan que la reacción del sistema se encuentre por encima del nivel basal normal, facilitando de esta forma que haya mucha policía armada hasta los dientes. Dejando de lado las manifestaciones y las cargas policiales, ahora supongamos que el agente estresante se cronifica. En este caso, mantener *despierto* al sistema inmunitario en condiciones normales de respuesta cuesta mucha energía y no lo podemos costear para asegurar la movilización de los recursos de forma correcta en relación a la respuesta de estrés sostenido y por ello tiene lugar una inmunosupresión que deja a nuestro sistema de defensa por debajo de lo que serían sus niveles basales.

Resumiendo, la aparición aguda de un agente estresante favorece la función inmunitaria. Si este agente perdura en el tiempo, se ponen en marcha mecanismos que deprimen al sistema inmunitario para dejar su funcionalidad a niveles basales y, de esta forma, evi-

tar la autoinmunidad. No obstante, si la aparición del agente estresante se cronifica entonces nuestro sistema inmunitario se deprime, quedándose a unos niveles por debajo de lo que sería su respuesta normal y aumentando el riesgo de enfermar. Varios trabajos han demostrado que una amplia variedad de estímulos estresantes pueden aumentar la susceptibilidad a sufrir ciertos procesos patológicos, como las enfermedades infecciosas (por ejemplo, el resfriado común). Controlando variables como la temperatura, edad, género, etcétera, si analizamos la incidencia de casos de gripe en los estudiantes universitarios en época de exámenes veremos que se dispara al compararla con otros intervalos de tiempo (como, por ejemplo, las vacaciones). Distintas investigaciones han mostrado que algunos virus que están latentes en nuestro organismo durante un tiempo tienen más probabilidad de *despertarse* en situaciones de estrés. Por ejemplo, esto se ha podido demostrar en el caso del virus del herpes. Este virus tiene la capacidad de migrar a los ganglios de las raíces dorsales quedando latente durante tiempo. Asimismo, el virus del herpes es sensible a los niveles de glucocorticoides, de manera que cuando éstos aumentan hasta un determinado nivel *besan a la bella durmiente para que despierte de su largo letargo*. Se trata de una estrategia muy astuta: permanecer dormido y callado en un rincón hasta estar seguro de que el sistema inmunitario está por los suelos y entonces aflorar y actuar, por ejemplo, contra nuestro tejido nervioso. En el caso del sida, diferentes trabajos ponen de manifiesto que el estrés puede alterar el curso de esta enfermedad. En este proceso infeccioso parece ser más importante la actividad del sistema nervioso simpático que la actividad del eje HPA. Recientemente, Burchell *et al.* (2010) han mostrado que el estrés de tipo psicosocial aumenta el riesgo a sufrir una infección por el virus VIH y que este efecto parece estar mediado por conductas de riesgo sexuales. De hecho, el estilo de vida parece ser uno de los mediadores importantes en la relación entre el estrés y la función inmunitaria (tal como también sucede en el caso del cáncer). Por ejemplo, en 2009 Nakimuli-Mpungu *et al.* mostraron que el estrés psicosocial constituye un factor de riesgo importante para disminuir la adherencia terapéutica a la terapia anti-retroviral.

¿Qué sucede en el caso del cáncer? Los procesos tumorales requieren mucha energía para su desarrollo. Podríamos pensar, de entrada, que la respuesta de estrés al facilitar la disponibilidad de glucosa en sangre, podría influir en el ritmo de crecimiento de un tumor. Otro aspecto a tener en cuenta es que el estrés puede afectar a la efectividad de los linfocitos citolíticos naturales. Teniendo presente que este tipo de células ayudan a evitar que los tumores se desarrollen, podríamos pensar que el estrés podría tener un papel importante en la extensión de un proceso tumoral. En modelos animales se ha encontrado que el estrés puede acelerar el crecimiento tumoral. No obstante, hasta el momento no existen evidencias sólidas en seres humanos que aseguren una relación directa entre cáncer y estrés, ni en relación a la incidencia, ni a la recaída o al curso de la enfermedad. Autores como Robert M. Sapolsky creen que existen múltiples razones para creer que el estilo de vida desempeña un papel clave en la conexión entre estrés y el curso del cáncer.



Llegados a este punto, seguramente que el lector se preguntará si hay algo que puede hacer para mejorar su sistema de defensa y evitar, por ejemplo, que el estrés que tiende a cronificarse en nuestro estilo de vida sea un factor de riesgo importante que facilite que enfermemos. Los medios de comunicación continuamente nos bombardean con publicidad de diferentes productos probióticos que supuestamente «ayudan a nuestras defensas». Las bacterias productoras de ácido láctico pertenecen a una comunidad microbiana presente en el intestino de muchos animales. Estas bacterias desempeñan un papel importante en el ser humano y en otras especies de animales como moduladoras del sistema inmunitario. Algunas de estas bacterias (por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, etcétera) son grandes conocidas para el público, dado que la industria láctea las ha utilizado ampliamente en la elaboración de alimentos lácteos probióticos. Se trata de bacterias que han mostrado eficacia en el tratamiento y en la prevención de algunos trastornos y en la mejora de la digestión y la absorción de nutrientes si se ingieren en cantidades adecuadas. En los últimos años, se han utilizado estas bacterias vivas para elicitar una respuesta inmunitaria o para transportar diferentes componentes como vacunas orales. Recientemente, Dong *et al.* (2010) han mostrado que el *Lactobacillus casei* es capaz de promover la actividad de los linfocitos citotóxicos y de inducir la producción de algunas citocinas potenciando tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa para facilitar la destrucción de las células infectadas en el organismo. Asimismo, también es capaz de modular los procesos inflamatorios. En este mismo año, Baldwin *et al.* han evaluado el efecto del *Lactobacillus acidophilus* y del *Lactobacillus casei* sobre el cáncer colon-rectal. Estos autores han mostrado que estas bacterias pueden aumentar la muerte programada en las células tumorales sugiriendo que podrían constituirse como un tratamiento adyuvante a la quimioterapia para el cáncer. Parece ser, por lo tanto, que beber estos preparados lácteos en las proporciones adecuadas puede ayudar a nuestro sistema inmunitario. No obstante, hoy por hoy, faltan evidencias sólidas que indiquen a ciencia cierta que podemos utilizar estos preparados para minimizar los efectos que el estrés crónico tiene sobre nuestro sistema inmunitario. Quizás en algunos años alguna de las casas comerciales pueda anunciar en su producto que puede ayudarnos no solo a aumentar nuestras defensas sino también a minimizar los efectos del estrés sobre la salud.

## 5. Sistema inmunitario y elección de la pareja

Uno de los aspectos en los que la plasticidad puede desempeñar un papel importante es en la conducta sexual y en sentimientos complejos como el amor. Desde un punto de vista antropológico, sabemos que el ser humano durante mucho tiempo desconocía que el acto sexual tenía como finalidad la reproducción. Esta separación del propósito origi-

nario de esta conducta puede constituirse como un rasgo característico de la plasticidad. Cuando elegimos una pareja ¿En qué nos fijamos?, ¿Es amor lo que sentimos?, ¿Nos fijamos en el físico, en la forma de ser, en la personalidad?

Diferentes trabajos han mostrado que el ser humano presenta preferencias claras a la hora de elegir la pareja con la que realizar el acto sexual y poner en marcha un programa reproductivo. Estas preferencias parecen estar relacionadas con diferentes rasgos morfológicos, como la razón existente entre la cintura y la cadera en el caso de las mujeres, y la altura y el índice de masa corporal en el caso de los hombres. Asimismo, parece existir una relación muy estrecha con el sistema inmunitario.

### **5.1. Olor y complejo principal de histocompatibilidad**

En el año 2005, Pawlowski y Jasienska pusieron de manifiesto que las preferencias sexuales de las mujeres parecían depender de la fase del ciclo en la que se encontraban durante la investigación y de la duración esperada en la relación. En este estudio se mostró que las mujeres tendían a preferir a los hombres más altos, cuando se encontraban en la fase folicular de su ciclo menstrual (fase en la que son muy fértiles) y cuando las parejas se elegían para relaciones a corto plazo. De esta forma, estos resultados apuntan a que las mujeres que se encuentran en una fase potencialmente fértil de su ciclo menstrual y eligen a una pareja con la que podría ser menos probable embarcarse en la aventura de tener hijos, seleccionan los genes de hombres más altos. Otros trabajos han mostrado la existencia de una tendencia biológica a la elección de la pareja en función de la simetría corporal. Parece ser que a las personas más simétricas se les considera más atractivas. Es cierto que una mayor simetría es un indicador de fertilidad y de menor probabilidad de errores genéticos.

**¿Elegimos a la pareja libremente? ¿En qué grado nos limita y determina la biología?** Por ejemplo, históricamente hay evidencias de que en la época isabelina algunas mujeres se colocaban un trozo de manzana pelada debajo de la axila para que se fuera impregnando de su olor y después se la entregaban a su amante como muestra de su amor. Algunos estudios han mostrado que el olor corporal puede ser un factor importante para la elección de la pareja, ya que el olor corporal puede proporcionar claves sobre la calidad genética de la pareja sexual, su estatus reproductivo e incluso su salud. En animales, un rasgo clave en la elección de las hembras de su compañero en las relaciones sexuales es la dominancia mostrada por el macho. Recientemente, Havlicek y colaboradores han mostrado que las mujeres que se encuentran en la fase fértil de su ciclo menstrual prefieren el olor corporal de hombres que son más dominantes. Esta preferencia varía con relación a la situación en la que se encuentra la mujer, de tal forma que es mucho más fuerte en mujeres fértiles con relaciones estables que en mujeres fértiles solteras.

Cada vez son más las evidencias que sugieren una correlación entre la elección de la pareja, la preferencia por un olor determinado y la similitud genética en el **complejo principal de histocompatibilidad**.

Tal como hemos descrito anteriormente, a grandes rasgos podemos decir que el complejo principal de histocompatibilidad queda establecido por un conjunto de genes que desempeña un importante papel en el reconocimiento inmunitario de los tejidos propios y de los tejidos ajenos. Por eso su descubrimiento fue un gran paso en el tema de los trasplantes de órganos. Parece ser que sus productos constituyen una variedad de sustancias que, en conjunto, contribuyen a generar el olor corporal. Todos tenemos un olor corporal determinado. Seguro que hemos oído alguna vez las siguientes expresiones: “Esa colonia no huele bien en su piel”, “Me encanta el olor de su cuerpo desnudo”, “El olor de la piel de bebé resulta muy tierno”, etcétera. Diferentes evidencias experimentales sugieren que muchas especies animales utilizan el olor corporal como una guía para identificar posibles parejas con un complejo principal de histocompatibilidad determinado. La preferencia por una pareja con un complejo principal de histocompatibilidad diferente al del propio genotipo aumenta la heterocigosis de la progenie. Las posibles ventajas adaptativas son claras: se trata de un mecanismo que nos ayuda a evitar la endogamia, además de posibilitar que la progenie se muestre heterocigota para el complejo principal de histocompatibilidad, lo cual le confiere una mayor inmunocompetencia, es decir, una mejor capacidad del organismo para responder inmunológicamente a la presencia de virus, bacterias y otros microorganismos.

El complejo principal de histocompatibilidad parece influir tanto en el reconocimiento de uno mismo como en las preferencias por la elección de la pareja. Este último efecto se ha demostrado en roedores, en peces, en pájaros, en reptiles e incluso en el ser humano. Muchos mamíferos utilizan el olor corporal para proporcionar y obtener gran variedad de información con relación al sexo, al tipo de especie, a la edad, a la colonia o familia de procedencia, al estatus reproductivo y social, al estado maternal, etcétera.

Según algunos apuntes históricos, parece ser que en la Edad Media los olores constituían un mecanismo de habitual implementación para el reconocimiento de individuos de las mismas familias y clanes. En algunas ocasiones, se ha sugerido que si despertáramos de repente en la plaza de una de las urbes del Medievo, podríamos sufrir un fuerte shock por culpa de la amalgama de los penetrantes olores reinantes. Recordemos la novela del escritor alemán Patrick Süskind, *El perfume: historia de un asesino*. La novela se publicó en 1985 con el título original de *Das Parfum, die Geschichte eines Mörders* y fue un gran éxito literario en poco tiempo. En ella, Patrick Süskind nos describe la historia de Jean-Baptiste Grenouille en la Francia del siglo XVIII. El protagonista de la obra es una persona con una capacidad extremadamente desarrollada del sentido del olfato. En la novela se muestra cómo Grenouille es capaz de guiarse en el entorno a través del mundo del olfato. Para Grenouille todo son los olores: se mueve a partir de ellos, vive para ellos, disfruta y sufre por ellos. Desde su infancia,

Grenouille descubre que, a pesar de poder distinguir por el olor hasta la más ínfima criatura, él carece de olor propio. Los vocablos sólo tienen sentido para Grenouille si designan objetos mediante el olor, por ello el objetivo de su vida se centrará en intentar mantener el olor más puro, la esencia en sí misma. En la acertada adaptación cinematográfica del libro, realizada por Tom Tykwer y protagonizada por un camaleónico Ben Whishaw, la historia empieza el 17 de julio de 1738, en la ubicación parisina donde tiene lugar la combinación más pútrida de olores de la capital de Francia. En ese contexto de hediondez y pestilencia es donde nace Jean-Baptiste Grenouille, entre el hedor de los bagazos de alimentos y desperdicios de pescado. Es ahí donde su madre lo pare y esconde debajo de la mugrienta mesa en la que desuela y escama los pescados, determinada y dispuesta a dejar perecer a su hijo, como a otros tantos que ha parido en las mismas condiciones. No obstante, el llanto de Grenouille delata el intento de infanticidio y condena a muerte a su madre. Sus primeros llantos en el mundo terminan con la vida de su propia madre. La película nos muestra esta escena de un modo que el espectador parece olerla. Tom Tykwer, con una soberbia combinación de imágenes, nos evoca el mundo de los olores: casi se puede llegar a oler con los ojos, sin necesidad de acudir a la plasticidad cerebral.

En ratones, se ha mostrado que los genes del complejo principal de histocompatibilidad parecen estar implicados en el reconocimiento de los miembros de una misma familia y con el altruismo que los individuos muestran hacia los sujetos pertenecientes a su misma estirpe. En seres humanos, se ha mostrado que las mujeres tienden a preferir el olor corporal de las personas que presentan un genotipo HLA diferente.

### **Antígenos leucocitarios humanos**

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA, sigla en inglés de *human leukocyte antigen*) son moléculas que se hallan en la superficie de casi todas las células de un individuo. Nótese que HLA es el nombre dado al complejo principal de histocompatibilidad en humanos.

En muchas especies se da una preferencia por la selección de la pareja sexual según el complejo principal de histocompatibilidad. Algunos autores sugieren que esto podría tener dos ventajas adaptativas claras, tal como hemos especificado anteriormente: proporcionar un mecanismo de selección sexual, en el cual un sexo elige al otro para el beneficio de la progenie con relación a la diversidad de genotipos parentales (una progenie con heterocigosis para el complejo principal de histocompatibilidad) que proporcionaría un aumento de la inmunocompetencia y una mayor resistencia a diferentes patógenos y, en segundo lugar, un mecanismo de selección sexual para evitar la endogamia. De todas formas, trabajos recientes parecen sugerir que la clave no se encuentra en potenciar al máximo la heterocigosis para el complejo principal de histocompatibilidad, sino en optimizarla.

En este sentido, en el año 2002, Jacob y colaboradores observaron que las mujeres muestran una tendencia a preferir el olor de los hombres que presentan un número interme-

dio de coincidencias en el HLA con el de ellas, más que el olor de los hombres que presentan un HLA demasiado similar o demasiado diferente al de ellas. Para llevar a cabo las pruebas olfatorias, estos investigadores seleccionaron a cuarenta y cinco mujeres solteras que nunca habían estado embarazadas. Para la obtención de los olores corporales, los hombres debían llevar la misma camiseta interior durante dos noches consecutivas. Para llevar a cabo la elección de las camisetas, las mujeres, que desconocían la procedencia de las mismas, tenían que olerlas. Recientemente, Sandro y colaboradores han encontrado que, cuando las mujeres evalúan el olor del sudor de hombres, el nivel de dificultad para decidir si el sudor es agradable o desagradable aumenta a medida que el HLA resulta más similar entre hombre y mujer. Nótese las repercusiones sociales que pueden tener estos resultados. En muchas ocasiones pensamos que elegimos a la pareja en función de su personalidad, apariencia, aficiones comunes, etcétera. Seguramente nunca nos hemos planteado que el olor corporal pudiera desempeñar un papel en la elección y que esto pudiera tener ciertas implicaciones adaptativas. De todas formas, hemos de partir de la idea de que la conducta sexual humana es extremadamente compleja y que responde a múltiples factores de diferente índole: educativos, sociales, biológicos, culturales, religiosos, etcétera. Por ejemplo, en el África oriental los *masai* son un pueblo de unos novecientos mil individuos, que habitan en Tanzania septentrional y en Kenia meridional. Para comunicarse utilizan un lenguaje nilótico denominado *maa*, aunque algunos hablan en suajili e incluso en inglés. Lo curioso del asunto con relación al tema que estamos tratando es que utilizan la orina de las vacas para untársela en el pelo. En esta cultura se da mucha importancia a las vacas, hasta el punto de impregnarse con su olor para potenciar así el atractivo. En nuestra cultura utilizamos perfumes caros que compramos en tiendas especializadas del ramo como complemento de la imagen que queremos dar de nosotros mismos y con la potencial intención de aumentar nuestro atractivo personal. Muchas de las preferencias que se consideran naturales son, en realidad, aprendidas, debido a los mecanismos de plasticidad de que disponemos. El amor y la selección de la pareja no son excepciones.

Hemos de tener presente que la conducta sexual humana es muy compleja y que en su génesis hay múltiples factores (sociales, biológicos, etcétera) implicados.



## Glosario

abstinencia *f* Conjunto de síntomas somáticos o emocionales motivacionales producidos por la retirada de una droga después de su consumo crónico.

acatisia *f* Inquietud subjetiva, caracterizada por cierto temblor y por un estado de inquietud y agitación psicomotriz que impide al paciente estarse quieto.

acetilación *f* Reacción de introducción de un grupo acetilo en una molécula orgánica.

acetilcolina *f* Éster acético de la colina, neurotransmisor con acción inhibitoria o excitadora según el tipo de receptor colinérgico utilizado, que favorece la transmisión del impulso nervioso en las sinapsis del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico. La acetilcolina es importante, entre otras funciones, para la memoria y el funcionamiento neuromuscular. En los enfermos de Alzheimer la concentración de acetilcolina en el cerebro está significativamente reducida.

ácido araquidónico *m* Ácido graso poliinsaturado precursor de los icosanoides, presente en la membrana celular, que presenta cuatro dobles enlaces que confieren a su molécula flexibilidad y una gran capacidad de reaccionar con el oxígeno molecular.

acromegalia *f* Enfermedad caracterizada por una hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) después del cierre de los cartílagos de crecimiento.

ACTH *f* Hormona secretada por la adenohipófisis que actúa sobre la corteza de las glándulas suprarrenales estimulando el crecimiento y la secreción de glucocorticoides, pero también, aunque en menor intensidad, de mineralocorticoides y de hormonas sexuales.

adenil ciclasa *m* Enzima que cataliza la formación de un fosfodiéster cíclico, concretamente el adenilato.

adenohipófisis *f* Lóbulo anterior de la hipófisis, muy importante en el control de la función de las glándulas endocrinas periféricas, que contiene diferentes tipos de células secretoras de hormonas.

adicción *f* Estado caracterizado por una compulsión por tomar una droga junto con una pérdida de control sobre la autoadministración de la droga, en detrimento de la búsqueda de otros reforzantes.

adrenalina *f* Hormona de naturaleza hidrofílica derivada de la tirosina, del grupo de las catecolaminas, secretada por la médula suprarrenal y que actúa mediante la activación de los receptores adrenérgicos alfa y beta; tiene efectos metabólicos sobre lípidos y glúcidos, así como cardíacos y vasculares. La secreción de esta hormona provoca broncodilatación, midriasis y piloerección, y disminuye la actividad gastrointestinal. Todos estos mecanismos se activan en situaciones de emergencia, como frío, inanición, miedo o traumatismos.

- adrenarquia *f* Aumento de la función cortical de la cápsula suprarrenal que, hacia los 8 años, provoca cambios fisiológicos: crecimiento de pelo púbico y axilar producido en las niñas por la acción de los andrógenos suprarrenales antes del establecimiento completo del eje hipofisogonadal (precede a la menarquia).
- agranulocitosis *f* Enfermedad de la sangre generalmente aguda y grave, caracterizada por la reducción o ausencia de leucocitos granulados (neutrófilos).
- albúmina *f* Nombre genérico de un grupo de proteínas ácidas y de peso molecular elevado, presentes en casi todo el mundo animal y vegetal. En el hombre, están relacionadas con el equilibrio hídrico por su función osmótica y con el transporte de diferentes sustancias en la sangre. La albúmina sérica o seroalbúmina es la principal proteína del suero sanguíneo.
- aldosterona *f* Hormona de naturaleza esteroide del grupo de los mineralocorticoides, cuya secreción es regulada por el sistema renina-angiotensina, y que controla la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio en el túbulo distal de la nefrona y en otros epitelios.
- aminoácido *m* Sustancia orgánica que tiene al menos una función ácido carboxílico y una función amina y que forma parte de las proteínas como unidad estructural básica.
- anandamida *f* Compuesto químico lipídico.
- andrógenos *m pl* Cada una de las hormonas esteroideas sexuales de acción masculinizante secretadas por las células de Leydig del testículo y, en menor cantidad, por el ovario y la corteza de las glándulas suprarrenales y que son reguladas por los niveles de gonadotropinas. El andrógeno más importante es la testosterona.
- androstenediona *f* Andrógeno precursor de la testosterona.
- anfífilicos *m pl* Sustancias que presentan una doble polaridad. Es decir, presentan grupos hidrofóbicos e hidrofílicos al mismo tiempo. Proviene del griego *amphi*, que significa "ambos".
- angiotensina *f* Polipéptido presente en la sangre y sintetizado por la acción de la renina sobre el angiotensinógeno.
- angiotensinógeno *m* Globulina sérica secretada por el hígado que da lugar a la angiotensina al experimentar hidrólisis por acción de la renina.
- anhedonismo *m* Trastorno de la afectividad caracterizado por la incapacidad de experimentar placer.
- aniones *m pl* Ión negativo cuya carga eléctrica se debe a la captura de electrones.
- anorexia nerviosa *f* Trastorno de la conducta alimentaria caracterizado por la restricción voluntaria de la ingestión de alimentos a causa de la obsesión por controlar la nutrición y evitar el aumento de peso.
- ansiedad anticipatoria *f* Temor a sufrir un ataque de pánico o una crisis de angustia.
- ansiolítico *m* Sustancia que alivia y suprime los síntomas de ansiedad sin producir sedación o sueño.



- antipsicótico atípico *m* Antipsicótico que exhibe efectividad tanto sobre los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia, y que muestra a su vez una incidencia nula o baja de EPS y otros efectos adversos relacionados con el bloqueo indiscriminado del receptor D2 dopaminérgico.
- antipsicótico clásico *m* antipsicótico convencional *m* Véase neuroléptico antipsicótico típico *m* Véase neuroléptico. antipsicótico tradicional *m* Véase neuroléptico.
- antrum *m* Referido al folículo. Cavidad folicular.
- apoptosis *f* Muerte celular.
- azapirodecánodionas *f pl* Sustancias con un perfil ansiolítico muy potente (semejante al mostrado por las benzodiazepinas), que aun así tienen la desventaja de la lentitud del inicio de la acción (semejante al mostrado por algunos antidepresivos). Son sustancias que no provocan relajación de la musculatura esquelética ni tienen efectos hipnóticos o sedantes. Tampoco han mostrado afectación sobre el componente motor o sobre la memoria, ni inducen adicción, ni síndrome de abstinencia. Entre estas sustancias se incluyen la buspirona, la gepirona y la tandospirona.
- bocio *m* Aumento de volumen de la glándula tiroidea que origina una prominencia en la cara anterior del cuello.
- bolsa de Rathke *f* Saco de Rathke. Divertículo de la cavidad bucal embrionaria de la que se origina el lóbulo anterior de la hipófisis.
- barbitúricos *m pl* Sustancias derivadas del ácido barbitúrico que han mostrado tener propiedades sedantes, anestésicas, anticonvulsivantes e hipnóticas.
- bicuculina *f* Antagonista directo del receptor para el GABA en el complejo receptor GABA.
- bradicinesia *f* Rigidez muscular leve que se refleja en un enlentecimiento y reducción de la actividad motora espontánea.
- calcitonina *f* Hormona de naturaleza peptídica implicada en la regulación de la calcemia, sintetizada por las células parafoliculares de la glándula tiroidea de los mamíferos y las glándulas ultimobranquiales de los pájaros, los reptiles y los anfibios, que interviene en el metabolismo del calcio y del fosfato, provoca hipocalcemia e inhibe la movilización de los minerales de los huesos.
- calmodulina *f* Proteína de aproximadamente 17 kD que se encuentra en casi todas las células eucariotas, que se une al calcio con una afinidad elevada y modula la actividad de diferentes enzimas.
- catalepsia *f* Afectación psicomotora consistente en una hipertonia muscular que incapacita los movimientos espontáneos y el mantenimiento persistente de posturas anormales impuestas. Se puede presentar en la esquizofrenia o inducida por la administración de dosis elevadas de neurolépticos.
- catecolaminas *f pl* Nombre genérico de aquellas sustancias de síntesis endógena cuya molécula tiene como grupo aromático la pirocatequina o catecol, y como grupo alifático, una amina. Todas ellas tienen acción simpaticomimética; las más importantes son la epinefrina o adrenalina, la norepinefrina o noradrenalina, la dopa y la dopamina.

cationes *m pl* Ión positivo cuya carga eléctrica se debe a la pérdida de electrones.

CBG (*cortisol binding globulin*) *f* Proteína transportadora de cortisol.

CCK (*cholecystokinin*) *f* Hormona polipeptídica secretada por la mucosa duodenal en respuesta a varios estímulos. Provoca la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas.

células endoteliales *f pl* Célula del endotelio. Tejido interno de las serosas, el aparato circulatorio y las cavidades sinoviales.

células enteroendocrinas *f pl* Variedad de célula endocrina gastroenteropancreática, que almacena gránulos osmiófilos y argentafines, que se encuentra en el páncreas de algunos animales y, en el hombre, en las glándulas oxínticas y pilóricas del estómago, en el intestino delgado y en el intestino grueso y que presenta tres subvariedades: 1) célula EC1 o célula EC tipo intestinal, distribuida por el intestino delgado y el intestino grueso, que almacena la sustancia P y origina los carcinoides argentafines del íleon productores de sustancia P; 2) célula EC2 o célula EC tipo duodenal, representada en el duodeno, pero que también se encuentra en el yeyuno y que almacena la motilina; 3) células ECn, el resto de las células EC, que incluyen las células EC tipo gástrico y que no parecen relacionadas con la producción de sustancia P y de motilina. También son denominadas células argentafines, células enterocromafines y células de Kulchitsky.

células magnocelulares *f pl* Células del hipotálamo que sintetizan oxitocina y vasopresina.

células parvocelulares *f pl* Células del núcleo paraventricular que sintetizan varios péptidos como TRH, VIP, CRH y vasopresina. Esta última es co-secretada con CRH en estas células.

CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) *m* Péptido perteneciente a la familia de la calcitonina.

ciclopentanofenantreno *m* Carbohidrato que resulta de la fusión de tres anillos benzénicos y uno de ciclopentano. Constituye el esqueleto de los esteroides.

cigoma *m* Arco formado por la apófisis cigomática del temporal y el hueso pómulos.

cinasa *f* Enzima que cataliza la transferencia de un fosfato proveniente de un ácido adenosinatrifosfato a una molécula específica.

citocinas *f pl* Proteína reguladora de bajo peso molecular secretada por los leucocitos y otras células en respuesta a diferentes estímulos, que se une a receptores específicos de la membrana plasmática de otras células e induce a cambios bioquímicos, la transducción de señales, la expresión de gen y otros efectos.

chaperona *f* Proteína celular que se une temporalmente a otra para facilitar el correcto plegamiento y enlace, sin llegar a formar parte de su estructura final.

coactivadores *m pl* Proteína que incrementa la expresión génica mediante su unión a un activador o factor de transcripción.

colesterol *m* Esterol principal de los animales superiores, que es un componente importante de las membranas de una célula, especialmente de la membrana plasmática y

que también es un sustrato para la síntesis de un gran número de compuestos, como hormonas esteroideas o sales biliares.

control cronotrópico *m* Control que sigue una pauta de tiempo fija.

correpresores *m pl* Proteína que disminuye la expresión génica mediante su unión a un activador o factor de transcripción.

corteza suprarrenal *f* Córtex de las glándulas suprarrenales. Capa externa de las glándulas suprarrenales, de origen mesodérmico, donde son sintetizadas las hormonas corticoides. Se distinguen histológicamente tres estratos diferentes que, de fuera a adentro, son la capa glomerular, la capa fasciculada y la capa reticular, a las que tradicionalmente se les atribuye una función secretora especializada. La capa glomerular secreta mineralocorticoides; la capa fasciculada, glucocorticoides, y la capa reticular, andrógenos. En realidad, las capas fasciculadas y reticular secretan cortisol y andrógenos, aunque preferentemente cortisol la fasciculada y especialmente andrógenos la reticular. La función secretora de estas últimas capas es regulada por la hormona adrenocorticotropa.

corticosteroide *m* Hormona esteroide no sexual secretada por la corteza de las glándulas suprarrenales y los diferentes compuestos sintéticos que se derivan de ella. Los corticosteroides, según su actividad biológica, se clasifican en glucocorticoides y mineralocorticoides.

corticotropina *f* Véase ACTH.

corticotropos *m pl* Células adenohipofisarias productoras de corticotropina o ACTH.

cortisol *m* Principal glucocorticoide en los humanos.

CRH (*corticotropin releasing hormone*) *f* Hormona liberadora de naturaleza peptídica secretada por el hipotálamo, que regula la secreción de corticotropina.

crisis tirotóxica *f* Complicación extraordinariamente grave de la enfermedad de Graves-Basedow, caracterizada por manifestaciones agudas de hipertermia, sudoración profusa, taquicardia acentuada con fibrilación auricular, temblor, agitación psicomotora, diarrea, deshidratación, seguido de postración, delirio y coma que conduce a la muerte del enfermo. Hasta la actualidad, ha sido muy temida ya que se disponía sólo de la tiroidectomía como tratamiento del hipertiroidismo. Actualmente, con la selección de enfermos que deben sufrir la tiroidectomía subtotal y el tratamiento preoperatorio con antitiroideos o propanolol, sólo es una complicación excepcional. Puede observarse, no obstante, por la interurrencia de una infección o de otra situación de estrés en una enfermedad no diagnosticada o mal controlada o después de un tratamiento radioisotópico (yodo-131) sin preparación del enfermo. Probablemente se debe a una respuesta excesiva del organismo a una gran cantidad de hormonas tiroideas circulantes.

dehidroepiandrosterona *f* Véase DHEA.

deiodinasas *f pl* Enzimas que intervienen en el metabolismo de las hormonas tiroideas.

desensibilización *f* Proceso por el que una célula desarrolla gradualmente respuestas menos sensibles o reactivas ante un estímulo.

DHEA (*dehydroepiandrosterone*) *m* Andrógeno elaborado por las glándulas suprarrenales en ambos sexos y también en los testículos en el hombre.

diabetes insípida *f* Trastorno debido a un déficit en la síntesis, la liberación o la acción de la hormona antidiurética, que se manifiesta por excreción exagerada de orina y mucha sed, que puede originar un estado grave de deshidratación.

diabetes *mellitus* *f* Enfermedad crónica debida a un déficit en la secreción pancreática de insulina o un defecto de la acción de esta hormona sobre los tejidos orgánicos, que origina una serie de trastornos en el metabolismo de los glúcidos, las grasas y las proteínas, cuyo indicador más característico es la hiperglucemia. La enfermedad origina algunas manifestaciones típicas, como polifagia, poliuria y polidipsia; sin tratamiento, puede originar complicaciones agudas graves y también numerosas y variadas complicaciones crónicas que, sin control adecuado, pueden originar un notable deterioro de la calidad de vida.

diacilglicerol *m* Compuesto de glicerina con dos ácidos grasos.

dimerización *f* Proceso por el cual dos moléculas de un mismo compuesto químico se combinan y dan una doble.

distonía *f* Alteraciones del tono muscular. La contracción muscular involuntaria y persistente se suele manifestar en posturas y expresiones faciales anormales.

dopamina *f* Neurotransmisor presente en el sistema nervioso central que actúa como precursor inmediato de la norepinefrina.

edema pretibial o mixedema pretibial *m* Mixedema en la parte anterior de las piernas, característico de la enfermedad de Graves-Basedow.

efecto rebote *m* Incremento de la frecuencia o la intensidad de un fenómeno tras haber sido suprimido temporalmente. Algunas sustancias con un perfil ansiolítico, tras su uso a largo plazo, pueden inducir un efecto rebote después de haber sido retiradas, y manifestarse en una sintomatología de ansiedad más acusada que la presentada antes del inicio del tratamiento farmacológico.

efectos adversos neurológicos extrapiramidales *m pl* Efectos causados por el bloqueo de los receptores D2 en el SNE y ganglios basales, caracterizados por afectación de tipo muscular y motora que se manifiesta en alteraciones del tono muscular, posturales, de la marcha y del movimiento. sigla EPS

icosanoides *m pl* Véase icosanoides.

eje hipotálamohipofisoadrenal *m* Eje neuroendocrino característico de la respuesta al estrés. La activación de este eje es un marcador de la intensidad de la respuesta al estrés. Los trastornos del estado de ánimo se han relacionado con alteraciones en este eje.

elemento de respuesta hormonal *m* Zona del ADN en la que se une el conjunto receptor-hormona.

elongación *f* Estiramiento de la cadena de un ácido nucleico o una proteína. Habitualmente se utiliza para indicar estiramiento de un tejido, especialmente el muscular.

endocannabinoide *m* Compuesto endógeno con afinidad por los receptores endógenos cannabinoides o con actividad cannabimimética.

enfermedad de Addison *f* Insuficiencia suprarrenal crónica causada por lesiones tubercu-

losas sobre todo, que provoca astenia progresiva, trastornos digestivos, hipotensión arterial, dolores lumbares y coloración parduzca de la piel; resulta mortal si no es tratada con corticoides.

enfermedad de Cushing *f* Adenoma hipofisario productor de grandes cantidades de ACTH.

enfermedad de Graves *f* Enfermedad autoinmunitaria específica de órgano caracterizada por la presencia de autoanticuerpos antirreceptor de la hormona estimulante de la tiroides y asociada con hiperplasia glandular, hipertiroidismo y exoftalmia.

enzima óxido nítrico sintetasa *f* Enzima que sintetiza el óxido nítrico, que puede actuar como neurotransmisor.

epinefrina *f* Véase adrenalina.

EPS *m pl* Véase efectos adversos neurológicos extrapiramidales.

esteroide *m* Dicho de cada uno de los componentes del grupo de lípidos simples naturales, semisintéticos o sintéticos, que contienen el esqueleto fundamental del ciclopentanoperhidrofenantreno, en el que hay fijada una o más cadenas laterales.

estradiol *m* Hormona ovárica y placentaria; es el más potente de los estrógenos sintetizados en la mujer.

estriol *m* Metabolito del estradiol presente en la orina, sobre todo en la mujer embarazada.

estrona *f* Producto de oxidación del estradiol. Fue el primer estrógeno aislado en forma pura.

La mayor parte de la estrona que circula por el plasma es producida por el metabolismo periférico a partir del estradiol y la androstendiona.

exocitosis *f* Proceso por el cual una célula vierte al medio extracelular sustancias de secreción, neurotransmisores, etc., mediante una vesícula de exocitosis.

exoftalmia *f* Prominencia exagerada del globo ocular, que puede ser unilateral o bilateral, debida a problemas orbitarios, inflamatorios, endocrinos, tumorales o vasculares. También se denomina exorbitismo o proptosis.

factores de transcripción *m pl* Proteína que interviene en el proceso de la transcripción regulándolo.

farmacocinética *f* Disciplina que estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

farmacodinamia *f* Disciplina que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de sus drogas o fármacos. En el caso de la psicofarmacología, se centra en el estudio de los mecanismos de acción en el SNC.

farmacología de la conducta *f* Disciplina que estudia las acciones de los fármacos sobre el comportamiento y, por lo tanto, sobre el sistema nervioso central.

feocromocitoma *m* Tumor derivado de las células de la médula adrenal, de origen embrionario y caracterizado por la secreción de catecolaminas. El 90% de los feocromocitomas son benignos. Se manifiesta, generalmente, por una crisis de hipertensión arterial, con cefalea, palpitaciones, arritmia y sudoración.

feromona *f* Sustancia química secretada en el exterior del cuerpo por un animal y perci-

bida mediante el olfato o el órgano vomeronasal por los otros individuos de la misma especie, lo que provoca una conducta o respuesta fisiológica determinada en los que la perciben. Las feromonas tienen un papel especialmente importante en las conductas sexuales y de marcaje territorial.

fosfatasa *f* Cada una de las enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces ésteres fosfóricos. Están presentes en casi todos los tejidos corporales y células, y muchos se encuentran implicados en fases importantes de la digestión y del metabolismo.

fosfodiesterasa *f* Enzima que hidroliza los enlaces -O-P-O-, como los de los ácidos nucleicos, ARN y ADN.

fosfolipasa *f* Cada una de las enzimas que cataliza la hidrólisis de un fosfolípido. Están presentes en la mayoría de los tejidos de mamíferos, en el jugo pancreático, en diferentes venenos y en bacterias. Participan en la digestión de los alimentos y en diferentes vías del metabolismo intermediario, y están implicadas en los mecanismos de acción de hormonas, neurotransmisores y otras señales extracelulares. Las fosfolipasas se clasifican según el enlace de la molécula del fosfolípido que hidrolizan.

FSH (*follicle-stimulating hormone*) *f* Hormona gonadotrófica elaborada en la adenohipófisis que en la mujer estimula el crecimiento y la maduración de los folículos ováricos y en el hombre la espermatogénesis.

galactorrea *f* Secreción espontánea de leche por el pezón que no tiene relación con la lactancia.

gametos *m pl* Cada una de las células con una dotación cromosómica formada por una sola serie de cromosomas que en la reproducción sexual se fusionan con otra y dan lugar al cigoto.

genoma *m* Contenido total de ácido desoxirribonucleico propio del conjunto de cromosomas de una especie.

GH (*growth hormone*) *f* Hormona secretada por la adenohipófisis que actúa sobre todo el organismo con una acción anabólica.

GH-RH (*growth hormone-releasing hormone*) *f* Factor liberador de somatotropina. Es un péptido de 44 aminoácidos, derivado de un precursor de 108 aminoácidos, que estimula la secreción de la hormona de crecimiento.

ginecomastia *f* Tejido glandular mamario desarrollado, normal y palpable, en el hombre.

gigantismo *m* Enfermedad caracterizada por una hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) antes del cierre de los cartílagos de crecimiento.

GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) *m* Péptido intestinal. Hormona gastrointestinal, de naturaleza polipeptídica, secretada por las células K del duodeno y del yeyuno, que contiene 43 aminoácidos y que inhibe la secreción gástrica inducida por la gastrina y la histamina, inhibe la motilidad gástrica, estimula la secreción intestinal y potencia, de una manera especial, la respuesta insulinémica a una sobrecarga de glucosa. También es denominado péptido inhibidor gástrico y péptido insulínotropo glucodependiente.

glándula endocrina *f* Glándula que elabora hormonas, que vierte directamente a la sangre.

glándula paratiroides *f* Cada una de las cuatro glándulas endocrinas, de color amarillento y de unos 6 mm de diámetro, situadas, generalmente en número de cuatro, en íntimo contacto con los polos superiores e inferiores de la glándula tiroidea. Hasta el 6% de los individuos normales pueden tener entre seis u ocho paratiroides localizadas en diferentes lugares del cuello y del mediastino superior. Son de origen endodérmico e, histológicamente, se componen de dos tipos de células epiteliales: las principales, secretoras de la parathormona, y las oxífilicas. La función principal de estas glándulas es la regulación del metabolismo fosfocálcico, mediante la secreción de parathormona. También recibe el nombre de corpúsculo epitelial, glándula de Gley y glándula de Sanström.

glándula pineal *f* Pequeño órgano situado en el techo del tercer ventrículo, delante de los tubérculos cuadrigeminados anteriores que, después de la pubertad, sufre una cierta involución y tiende a calcificarse; secreta una hormona denominada melatonina por su capacidad blanqueadora de la piel de las ranas, propiedad que no tiene en los mamíferos, pero en éstos inhibe o modera su estro; a raíz del estudio de tumores de esta glándula en el hombre, denominados pinealomas, se ha intuido la existencia de un factor inhibidor de la pubertad, que probablemente sea la melatonina. También es denominada cuerpo pineal, cuerpo conoideo, epífisis cerebral o, sencillamente, epífisis.

glándula pituitaria *f* Nombre dado a la hipófisis a causa de la antigua creencia de que el líquido ventricular o pituita era recogido por la hipófisis, la cual lo expulsaba al exterior por las fosas nasales a través de los orificios que presentaban el etmoides y el esfenoideos. La teoría evidentemente es obsoleta pero ha persistido la denominación, especialmente en la terminología inglesa y en términos como *hipopituitarismo*.

glándula suprarrenal *f* Glándula endocrina par constituida por dos partes estructural y funcionalmente diferentes, la médula, que secreta catecolaminas, y el córtex, que secreta varias hormonas esteroides. En la corteza se diferencian tres capas de células: la zona glomerular, que sintetiza mineralocorticoides; la zona fasciculada, que sintetiza predominantemente glucocorticoides y pequeñas cantidades de andrógenos; y la zona reticular, que sintetiza hormonas esteroides sexuales y sobre todo andrógenos. La función de la médula está modulada por las descargas del nervio esplácnico, mientras que la de la corteza está regulada por la corticotropina.

glándula tiroidea *f* Glándula de secreción interna situada delante y a cada lado de la tráquea, formada por dos lóbulos, derecho e izquierdo, unidos por una especie de puente transversal denominado istmo, de donde sale una prolongación que se denomina pirámide de Lalouette; secreta las hormonas tiroideas, triyodo-tironina (T3) y tiroxina (T4), que necesitan yodo para su elaboración y que regulan el metabolismo. También secreta otra hormona, la calcitonina, que interviene en el metabolismo fosfocálcico. También se denomina cuerpo tiroideo o, simplemente, tiroideo.

glicoproteína *f* Proteína asociada a varias cadenas de oligosacáridos.

GLP (*glucagon-like peptide*) *m pl* Péptidos obtenidos a partir de la expresión del gen del proglucagón.

glucagón *m* Hormona de naturaleza peptídica secretada por las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas, que promueve la glucogenólisis y la lipólisis y es liberada como respuesta a la hipoglucemia.

glucocorticoides *m pl* Cada una de las hormonas esteroideas producidas en la corteza suprarrenal que intervienen en la mayor parte de las funciones metabólicas del organismo, especialmente en la regulación del metabolismo de las proteínas, los glúcidos y los lípidos. Tienen otras acciones, como inhibir las respuestas inflamatorias o aumentar la secreción gástrica. El glucocorticoide más importante es el cortisol.

glutamato *m* Aminoácido que actúa como neurotransmisor con acción excitadora sobre el sistema nervioso central.

GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) *f* Decapéptido elaborado por el hipotálamo que estimula la secreción y la liberación de las gonadotropinas hipofisarias, en especial de la hormona luteoestimulante y, en menor proporción, de la hormona foliculoestimulante.

gónada *f* Órgano, generalmente par, en el que se forman los gametos. En el hombre son los testículos; en la mujer, los ovarios.

granulosa *f* Cada una de las células epiteliales de la periferia de los folículos de De Graaf, que posteriormente se transforman en células luteínicas.

GRP (*gastrin releasing peptid*) *m* Péptido de origen intestinal del tipo bombesina, que actúa como neurotransmisor de las fibras vagales no colinérgicas estimuladoras de la gastrina.

heterotrimérica *f* Proteína compuesta de tres partes diferentes.

hidrofilia *f* Capacidad de absorber agua.

hidrofilicos *m pl* Relativo o perteneciente a la hidrofilia.

hidrofóbica *f* Que no absorbe el agua fácilmente o que es influida desfavorablemente por el agua, como ocurre en algunos coloides. Insoluble.

hiperaldosteronismo *m* Función exagerada de la glándula suprarrenal, con un exceso de secreción de aldosterona.

hipercortisolemia *f* Elevación del nivel de cortisol en la sangre.

hiperparatiroidismo *m* Hiperactividad secretora de las glándulas paratiroides que provoca descalcificación ósea, trastornos del crecimiento y del trofismo del esqueleto, hipercalcemia, hipercalciuria e hipotonía muscular.

hiperplasia suprarrenal congénita *f* Alteración genética hereditaria caracterizada por un defecto enzimático en la elaboración de las hormonas de la corteza suprarrenal que origina una producción insuficiente de algunas de estas hormonas y una producción exagerada de otras, con las correspondientes repercusiones orgánicas.

hiperprolactinemia *f* Elevación del nivel de prolactina en la sangre.

hipertiroidismo *m* Hiperactividad funcional de la glándula tiroidea que provoca taquicardia, exoftalmia, bocio y otras alteraciones neurológicas y metabólicas.



- hipoadrenalismo *m* Disminución de la actividad secretora de las glándulas suprarrenales.
- hipófisis *f* Glándula endocrina situada en la base del cráneo, bajo el encéfalo, formada por la adenohipófisis y la neurohipófisis, que regula la mayor parte de las funciones del organismo. Véase glándula pituitaria.
- hipogonadismo *m* Deficiencia funcional de las gónadas.
- hipoparatiroidismo *m* Insuficiencia de la secreción de las glándulas paratiroides que provoca hipocalcemia, tetania e hiperfosfatemia.
- hipotálamo *m* Órgano del sistema nervioso central que ejerce un control nervioso sobre muchas funciones del organismo, secreta hormonas y controla jerárquicamente otros órganos endocrinos, ya que sus células nerviosas secretan neurohormonas que afectan a la función de la hipófisis.
- hipotiroidismo *m* Insuficiencia funcional de la glándula tiroidea que provoca aumento de peso, hipotermia, infertilidad, pérdida de pelo, actividad retardada y, en los animales jóvenes, insuficiencia del desarrollo.
- hirsutismo *m* Desarrollo exagerado del sistema piloso según el modelo masculino, que aparece especialmente en mujeres, con la aparición de pelo en localizaciones no habituales, como en el pecho o en la cara.
- hormona *f* Compuesto químico secretado por las glándulas endocrinas, emitido directamente hacia la circulación sanguínea o hacia otros compartimentos extracelulares del medio interno, capaz de interactuar con receptores y dar lugar a cambios en funciones orgánicas, celulares o metabólicas.
- hormona antidiurética *f* Hormona elaborada en el hipotálamo que se libera en la hipófisis posterior, cuya actividad fundamental se centra en mantener dentro de unos ciertos márgenes algunas constantes de la sangre, como la osmolaridad, la volemia y la presión arterial. Su principal mecanismo de acción se ejerce sobre el riñón, ya que tiende a reducir el volumen de orina derivado de la filtración renal de la sangre.
- hormonas hidrosolubles *f pl* Hormona soluble en agua.
- hormonas liposolubles *f pl* Hormona soluble en lípidos.
- hormonas paratiroides *f pl* Véase parathormona.
- hormonas sexuales *f pl* Cualquiera de las hormonas que tiene una acción estrógena o andrógena.
- hormonas tiroideas *f pl* Cada una de las hormonas de la glándula tiroidea.
- hormonas tiroideas *f pl* Cada una de las hormonas de la glándula tiroidea.
- icosanoides *m pl* Compuesto de naturaleza química variada, derivado del ácido araquidónico, que actúa como mediador en la respuesta inflamatoria. Por ejemplo, las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos.
- indefensión aprendida *f* Modelo teórico propuesto por Seligman, que estudia el comportamiento de los individuos que han sido expuestos a situaciones de estrés incontrolable. Muchos de los modelos animales de depresión se basan en este concepto, ya que

los animales que desarrollan indefensión aprendida muestran síntomas cerebrales semejantes a los de la depresión.

**indolamina** *f* Término general que designa los derivados del indol que poseen un grupo amina (primario, secundario o terciario).

**inhibina** *f* Hormona sintetizada por las células de la capa granulosa de los ovarios que inhibe la liberación de hormona foliculoestimulante. Es producida fundamentalmente en el folículo de Graaf dominante, de manera que evita que la hormona foliculoestimulante pueda estimular otros folículos.

**insulina** *f* Hormona de naturaleza peptídica secretada por las células beta de los islotes de Lagerhans del páncreas en respuesta a la hiperglucemia, que fundamentalmente optimiza el almacenamiento de energía potenciando la formación de glucógeno y de triglicéridos.

**inosina** *f* Nucleósido de la hipoxantina, de fórmula  $C_{10}H_{12}N_4O_5$ , formado por desaminación de la adenosina. Su éster fosfórico constituye el ácido inosínico.

**inositol** *m* Hexahidroxiciclohexano, de fórmula  $C_6H_6(OH)_6$ , que se presenta en diferentes formas estereoisómeros, *cis*-, *epi*-, *mio*-, *muco*-, *neo*-, etc., de las que la más abundante en la naturaleza es el mioinositol. Son alcoholes cíclicos hexavalentes presentes en plantas y animales en forma de ésteres. Actúan como factor de crecimiento en animales y microorganismos y se consideran un factor vitamínico del grupo B, con actividad lipótropa y hepatoprotectora. También ha sido denominado factor anti-*lipéico*.

**IRN** *m pl* Familia de fármacos antidepresivos que ejercen su acción mediante la inhibición selectiva de la recaptación de la noradrenalina. Su eficacia terapéutica es comparable a la de los ISRS y los ATC. Tienen la propiedad de potenciar el funcionamiento social.

**islotes de Langerhans** *m pl* Cada uno de los corpúsculos globulosos, muy numerosos, del parénquima pancreático, formados por grupos de células especializadas en la producción de hormonas (insulina y glucagón), sin conexión con los conductos glandulares del órgano.

**ISRS** *m pl* Familia de fármacos antidepresivos que ejercen su acción mediante la inhibición selectiva de la recaptación de la serotonina. Son los fármacos más utilizados en la clínica para el tratamiento de la depresión. También se utilizan ampliamente como tratamiento en algunos trastornos de ansiedad y en trastornos de la alimentación.

**ionotrópico** *m* Receptor que incluye un canal que permite el paso de iones.

**lactotropas** *m pl* Células adenohipofisarias secretoras de prolactina.

**leucotrieno** *m* Cada uno de los miembros de un grupo de metabolitos de la segunda vía metabólica del ácido araquidónico, la de las lipooxigenasas. Los cuatro más importantes son LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> y son producidos por polinucleares, monócitos, macrófagos, eosinófilos y mastócitos. La 5-lipooxigenasa permite la formación del ácido 5-hidroxiperoxiicosatetranoico (5HPETE), que o bien se degrada en 5HETE, o bien se transforma en LTA<sub>4</sub>. El leucotrieno LTA<sub>4</sub> se transforma, a su vez, en LTB<sub>4</sub>, o en

LTC4. Los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4 intervienen como broncoconstrictores en las reacciones anafilácticas pulmonares y en el asma. El leucotrieno LTB4 interviene esencialmente en la inflamación.

LH (*luteinizing hormone*) *f* Hormona de naturaleza glicoproteica del grupo de las gonadotropinas, secretada por la adenohipófisis, que en las hembras estimula el desarrollo de los folículos ováricos y participa en el desencadenamiento de la ovulación, y que en los machos estimula las células de Leydig, de manera que provoca un incremento de la síntesis de hormonas esteroideas.

lipofilia *f* Afinidad por los lípidos, o calidad de disolverlos o de ser disuelto por ellos o de absorberlos.

lipofílica *f* Relativo o perteneciente a la lipofilia, caracterizado por lipofilia.

mecanismo de retroacción (*feed-back*) *m* Acción o efecto de aplicar una fracción de la señal de salida de un sistema como nueva señal de entrada a fin de que actúe nuevamente sobre el sistema y éste ejerza un cierto control sobre el mismo. El control por retroacción es frecuente en muchos sistemas biológicos, desde el nivel molecular hasta el de ecosistemas. Así, se aplica al control de ciclos metabólicos mediante determinados metabolitos o las concentraciones de éstos a la regulación de la actividad de una glándula por las mismas hormonas que segrega, al control de los sistemas predador-presa en los que las poblaciones se regulan mutuamente, etc. Según el tipo de regulación de la respuesta, se puede distinguir una retroacción negativa u homeostática, en la que las perturbaciones sufridas por el sistema generan una respuesta que tiende a reducir la amplificación, es decir, a mantener estas perturbaciones entre dos valores límite, y una retroacción positiva, en la que las perturbaciones sufridas por el sistema generan una respuesta que autoacelera la perturbación.

médula suprarrenal *f* Parte interna de la glándula suprarrenal, donde son elaboradas las catecolaminas.

melatonina *f* Neurotransmisor secretado por la glándula pineal o la epífisis durante las primeras fases del sueño que tiene múltiples funciones, entre la que destaca la regulación de las funciones endocrinas y de los ritmos biológicos.

metabotrópico *m* Subtipo de receptor de membrana que no incorpora un canal iónico en la molécula receptora.

metilación *f* Modificación de una base por adición de un grupo metilo. En oncología, cuando una citosina se transforma en una S-metilcitosina se asocia con silenciamiento transcripcional de un gen vecino.

mineralocorticoides *m pl* Cada una de las hormonas esteroideas secretadas por la zona glomerular de la corteza de las glándulas suprarrenales, que básicamente promueven la recuperación de sodio en el organismo y la eliminación del exceso de potasio. La aldosterona es el principal mineralocorticoide.

mixedema *m* Induración de la piel debida a una infiltración de la dermis por líquido y mucoproteínas, característica del hipotiroidismo.

- MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) *f* Hormona secretada en la adenohipófisis que actúa sobre los melanocitos estimulando la producción del pigmento melanina.
- monoméricas *f pl* Cada una de las moléculas simples, generalmente de peso molecular bajo, que forman cadenas de dos (dímero), tres (trímero) o más (polímero) unidades. Subunidad proteica que con otros elementos parecidos forma una proteína.
- neurohipófisis *f* Lóbulo posterior de la hipófisis formado por terminaciones de neuronas magnocelulares que se originan en el hipotálamo a nivel supraóptico y paraventricular y que secretan varias hormonas de naturaleza peptídica a la sangre, como la oxitocina y la vasopresina.
- neuroléptico *m* (del griego *neuro*, 'nervio', y *lepto*, 'ligar') Fármaco antipsicótico con efectos habitualmente restringidos a los síntomas psicóticos agudos (síntomas positivos) y con una propensión significativa a causar efectos adversos asociados a la antagonización indiscriminada del receptor D2 dopaminérgico, tanto si son de tipo EPS o endocrinos debidos al aumento de los niveles plasmáticos de prolactina sin. antipsicótico típico, antipsicótico clásico, antipsicótico convencional, antipsicótico tradicional
- neuroplasticidad *f* Capacidad de las células nerviosas de acomodarse a las influencias ambientales.
- neurotransmisor *m* Denominación genérica de las sustancias liberadas por la célula presináptica a consecuencia de una excitación neuronal que, mediante la sinapsis, estimula o inhibe las neuronas postsinápticas. Los neurotransmisores son producidos dentro del cuerpo celular y almacenados en vesículas en la región sináptica. Actúan interaccionando con receptores específicos de la membrana celular de las neuronas postsinápticas.
- nocturia *f* Nicturia. Necesidad de orinar por la noche.
- noradrenalina *f* Derivado de la tirosina del grupo de las catecolaminas, que puede actuar como neurotransmisor en el sistema nervioso central y a nivel posganglionar en el sistema simpático, y como hormona. En el caso de que la noradrenalina actúe como hormona, es secretada por la zona medular de las glándulas suprarrenales, junto con la adrenalina, como respuesta a situaciones de emergencia. Sus acciones principales son metabólicas, cardíacas y modificadoras de la contracción del músculo liso, y dependen de la activación de diferentes tipos de receptores.
- norepinefrina *f* Véase noradrenalina.
- NPY (*neuropeptide Y*) *m* Péptido que actúa como neurotransmisor en el sistema central y en el sistema nervioso autónomo. Su principal efecto es incrementar la ingesta de comida.
- NT (neurotensina) *f* Hormona peptídica constituida por 13 aminoácidos, aislada primeramente en el hipotálamo y, más tarde, encontrada también en las células N gastrointestinales; tiene efectos hiperglucemiantes, libera glucagón, inhibe la liberación de insulina, aumenta la permeabilidad vascular y disminuye la presión arterial, aumenta el

peristaltismo intestinal e inhibe la secreción ácida del estómago. Parece que es el agente responsable del síndrome de hipotensión ortostática de los diabéticos.

nucleosoma *m* Cromómero de un cromosoma, constituido por ADN e histonas. Estructura esférica de la fibra de cromatina de las células eucariotas que contiene ocho moléculas de histona y aproximadamente doscientos pares de bases de ADN.

obsesión *f* Pensamientos, imágenes e ideas intrusivas que provocan un alto grado de preocupación y ansiedad a la persona que los experimenta.

oligómero *m* Compuesto de estructura polimérica formado por menos de 10 moléculas de monómero.

omega-3 *m* Ácido graso esencial.

omega-6 *m* Ácido graso esencial.

oxitocina *f* Hormona de naturaleza peptídica del grupo de las neurohormonas, secretada por la neurohipófisis, que estimula la contracción del miometrio y de las células mioepiteliales, que provoca, respectivamente, la contracción del útero y la eyeción de la leche.

PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating peptide*) *m* Péptido similar a VIP. Estimula las células enterocromafines.

panhipopituitarismo *m* Insuficiencia de secreción hormonal de la hipófisis que provoca múltiples desórdenes endocrinos como el hipotiroidismo, el hipoadrenocorticismo y la insuficiencia en el desarrollo.

parathormona *f* Hormona de naturaleza peptídica secretada por las células principales de la glándula paratiroides, que tiene como función principal garantizar el mantenimiento de la calcemia, para lo cual puede promover la actividad osteoclástica y la eliminación renal de fosfato. Ante una disminución de la calcemia, la parathormona posibilita la salida de calcio y de fosfato de la masa ósea y promueve la eliminación renal de fosfato.

péptido *m* Polímero formado por pocas unidades de aminoácidos unidas por enlaces peptídicos.

pneumogástrico *m* Relativo o perteneciente al pulmón y al estómago; especialmente, se dice del nervio vago.

polar *m y f* Que tiene pulso, que tiene cargas.

polimerasa *f* Nombre genérico de las enzimas de un grupo que catalizan procesos de agregación de moléculas simples en polímeros macromoleculares, tanto de glúcidos como de prótidos o ácidos nucleicos.

POMC (*proopiomelanocortin*) *f* Macromolécula sintetizada por las células corticotropas de la adenohipófisis que constituye el precursor de la hormona  $\beta$ -lipotropina, MSH, ACTH.

PP *m* Polipéptido constituido por 36 aminoácidos que ha sido observado en gran concentración en el plasma después de la ingestión y que estimula la secreción ácida del estómago, pero en menor proporción que la pentagastrina. También inhibe o aumen-

ta, según la dosis, la secreción hidroelectrolítica del páncreas inducida por la secretina, inhibe la secreción pancreática inducida por la colecistoquinina y relaja la vesícula biliar.

prealbúmina *f* Componente proteico del plasma de un peso molecular de 60.000 aproximadamente. Su concentración plasmática es de 0,3 g/100 ml.

prognatismo *m* Protrusión de un maxilar o de los dos, especialmente del inferior.

prolactina *f* Hormona de naturaleza peptídica secretada por la adenohipófisis, muy importante en el desarrollo de la glándula mamaria y en el inicio de la lactancia, que también participa en la regulación de la función gonadal de ambos sexos y que puede modular la secreción de gonadotrofinas.

prostaglandina *f* Denominación genérica de los miembros de una familia de ácidos grasos quirales, de veinte átomos de carbono no saturados, que contienen como esqueleto común el ácido prostanoico, constituido por un anillo de cinco miembros en el que se encuentran enlazadas, en átomos vecinos, dos cadenas de siete u ocho átomos de carbono, mientras que el grupo carboxílico se encuentra en el carbono terminal de la primera. Descritas inicialmente a partir del líquido seminal prostático (de donde proviene su nombre), en realidad son producidas por casi cualquier célula del organismo. El ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas celulares es liberado por la acción de la fosfolipasa A2 y transformado en endoperóxidos inestables (PGG2 y PGH2) por la actividad de la ciclooxigenasa. Unas sintetasas específicas aseguran a continuación la transformación de los endoperóxidos en prostaglandinas estables (PGE2, PGF2a y PGD2), prostaciclina (PGI2) y tromboxano (TXA2). Poseen importantes acciones fisiológicas muy variadas sobre el aparato cardiovascular, la sangre (plaquetas, linfocitos), la musculatura lisa (bronquial, gastrointestinal), las secreciones gastrointestinales, el riñón, el sistema nervioso central y periférico, las glándulas de secreción interna, el metabolismo lipídico, etc. Intervienen también en los mecanismos de la inflamación y en la respuesta inmunitaria.

próstata *f* Glándula pequeña irregular, de color rojizo, que tienen los machos de los mamíferos unida al cuello de la vejiga de la orina y a la uretra, y que segrega un líquido blanquecino y viscoso.

proteín cinasa *f* Cada una de las cinasas que participan, fosforilando otras proteínas.

proteosoma *m* Complejo proteico del citosol que es responsable de la degradación de proteínas previamente marcadas por diferentes sistemas con la finalidad de ser destruida.

péptido *m* Pequeña cadena de aminoácidos.

pseudopubertad precoz *f* Forma de pubertad precoz en la que la aparición de los caracteres sexuales secundarios no va acompañada de la maduración de las gónadas.

psicotomimético *m* Denominación genérica que reciben los compuestos con capacidad de simular sintomatología de tipo psicótico, que mimetizan estados psicóticos.

purínico *m* Relativo o perteneciente a la purina; referido especialmente a las bases purínicas, grupo de sustancias derivadas de la purina que presentan un carácter débil-

mente básico y que tienen el ácido úrico como producto metabólico final. Entre las bases purínicas se encuentran las aminopurinas (adenina y guanina), las oxipurinas (hipoxixantina y xantina) y las metilpurinas (cafeína, teofilina y teobromina).

PYY (*peptide YY*) *m* Péptido liberado por células del íleon y del colon. Elimina el hambre.

quiasma óptico *m* Pequeña lámina de sustancia blanca de forma cuadrilátera, alargada transversalmente, situada en la parte ventral del cerebro, por delante del pico del cuerpo calloso. De sus dos ángulos anteriores salen, en dirección divergente, los nervios ópticos; de sus ángulos posteriores salen dos haces de fibras blancas, también divergentes, que constituyen las cintas ópticas. En el quiasma óptico, también denominado decusación óptica, el entrecruzamiento es realizado por las fibras procedentes de la mitad nasal de la retina, pero no por las procedentes de la mitad temporal.

retinoide *m* Derivado de la vitamina A, caracterizado por poseer una relación entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica mucho más buena. Comprende los preparados de uso sistémico para las dermatosis, etretinato retinoide cromático, utilizado en formas graves de psoriasis, en las ictiosis, las queratosis palmoplantares, el liquen plano, la pitiriasis rubra pilaris, etc., y la isotretionina, fármaco de elección en las variedades graves de acné o rosácea.

renina *f* Enzima proteolítica sintetizada, almacenada y secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón que cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I.

respuesta de estrés *f* Intento del organismo de restablecer el equilibrio homeostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas y/o psicológicas y/o sociales, consistente en una serie de cambios en el plano fisiológico (alteraciones de diferentes sistemas) y el psicológico (alteraciones en las percepciones y cogniciones) en los que interactúan el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario. Esta respuesta se puede poner en marcha no sólo ante una lesión física o psicológica, sino también ante la expectativa de ésta, y asimismo puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud, y es modulada por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto y por una serie de factores de ámbito social. Se trata de una respuesta que depende de la magnitud del estímulo estresante, de sus consecuencias fisiológicas y de la percepción individual de la capacidad que tiene el organismo para controlar la presencia o intensidad del estrés.

ritmicidad circadiana *f* Conjunto de variaciones cíclicas en los parámetros fisiológicos, bioquímicos y emocionales producidas por el reloj biológico interno, que se presentan con una periodicidad de 24 horas.

ritmicidad infradiana *f* Dicho de un ritmo biológico que se produce en ciclos menos frecuentes que el ritmo circadiano. Relativo o perteneciente a un período de más de 24 horas. Dicho de la repetición rítmica de algún fenómeno biológico, normal o morboso, en ciclos de más de un día.

- ritmicidad ultradiana *f* Dicho de un ritmo biológico que se produce en ciclos más frecuentes que el ritmo circadiano. Relativo o perteneciente a un período de menos de 24 horas; se aplica a la repetición rítmica de algunos fenómenos en organismos vivos que tienen lugar en ciclos de menos de 24 horas.
- rodopsina *f* Proteína conjugada fotosensible de los receptores lumínicos de los bastoncillos de la retina, constituida por una proteína denominada opsina y el aldehído de la vitamina A o 11-*cis*-retinal. La exposición a la luz isomeriza este componente en *trans*-retinal, que posibilita la excitación de las células nerviosas de los bastoncillos de la retina. También se conoce como púrpura visual o retinal.
- secretina *f* Hormona gastrointestinal de naturaleza polipeptídica, secretada por las células S de la mucosa del duodeno y el yeyuno cuando se produce la acidificación del contenido a resultas de la entrada en el intestino del quimo ácido procedente del estómago. Estimula la secreción del páncreas exocrino, inhibe la secreción ácida gástrica y estimula la de pepsina, inhibe la motilidad digestiva, aumenta la contracción de la vesícula biliar, etc. También ha sido denominado oxocrinina. Antiguamente, el término secretina gástrica era utilizado para designar la gastrina.
- segundos mensajeros *m pl* Ión o metabolito intracelular cuya concentración varía a consecuencia de la interacción de un primer mensajero con un receptor de membrana. Activa proteincinasas específicas o modula la permeabilidad de conductos iónicos de las membranas celulares. Los principales segundos mensajeros son el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), el monofosfato cíclico de guanina (cGMP), el inositol trifosfato (IP3) y el Ca<sup>2+</sup>.
- secreción autocrina *f* Secreción de una hormona que actúa sobre la misma célula que lo ha liberado.
- secreción basal *f* Secreción en condiciones de metabolismo basal.
- secreción endocrina *f* Secreción de una hormona en la sangre.
- secreción episódica *f* Secreción circunstancial.
- secreción intracrina *f* Secreción de una sustancia que sirve de comunicador químico en el interior de una célula.
- secreción yuxtacrina *f* Secreción de una hormona que actúa sobre la célula que se encuentra justo al lado de la que lo ha liberado.
- secreción neuroendocrina *f* Secreción de una hormona en la sangre por parte de una célula nerviosa.
- secreción paracrina *f* Secreción de una hormona que actuará sobre células próximas.
- secreción pulsátil *f* Secreción que varía periódicamente.
- sensibilización *f* Incremento del efecto de un fármaco después de su toma repetida.
- seudoparkinsonismo *m* Síntomas y alteraciones psicomotrices similares a los que se presentan en la enfermedad de Parkinson y que se caracterizan básicamente por temblores, rigidez muscular, dificultades en la marcha, expresiones faciales anormales y estupor (enlentecimiento y dificultad en el pensamiento).



- SHBG (*sex hormone binding globulin*) *f* Glicoproteína transportadora de las hormonas sexuales. Se une a la testosterona y al estradiol.
- simpatogonia *f* Simpaticoblasto. Célula primitiva indiferenciada de la que proceden las fibras nerviosas simpáticas, simpatoblasto, simpatogonia.
- sinapsis eléctricas *f pl* Sinapsis que se produce por el acoplamiento eléctrico entre neuronas por medio de uniones gap.
- síndrome de Conn *f* Hiperaldosteronismo debido a un tumor benigno suprarrenal.
- síndrome de Cushing *f* Síndrome producido por una actividad exagerada de la corteza suprarrenal, derivada esencialmente de una secreción elevada y persistente de cortisol, y que se caracteriza por obesidad con acumulación de grasas en la cara, el cuello y el abdomen; atrofia muscular en los miembros; fatiga y sensación de debilidad; adelgazamiento de la piel, que se vuelve grasienta; hirsutismo; estrías cutáneas violáceas; hipertensión arterial; amenorrea en la mujer; hiperglucemia y osteoporosis.
- síndrome de Sheehan *f* Síndrome caracterizado por una necrosis de la adenohipófisis producida por hemorragia o choque séptico posparto, que da lugar a hipopituitarismo.
- somatostatina *f* Péptido que puede actuar como hormona y como neurotransmisor en el sistema nervioso central, sintetizado en el hipotálamo y también secretado por células endocrinas especializadas que se encuentran en el tubo digestivo y en los islotes pancreáticos y que inhibe la liberación de la somatotropina y de otras hormonas secretadas por la hipófisis.
- somatotropina *f* Véase GH.
- somatotropos *m pl* Células adenohipofisarias que sintetizan la hormona del crecimiento.
- TBG (*thyroid binding globulin*) *f* Proteína transportadora de las hormonas tiroideas.
- teca *f* Cápsula de tejido conectivo que rodea al folículo ovárico, en la que se distinguen dos capas: la teca interna o estrato vasculoso, en la que se desarrollan numerosos capilares sanguíneos; y la teca externa o estrato fibroso, que tiene una estructura densa de células fusiformes y fibras gruesas dispuestas de manera concéntrica.
- teoría de James-Lange *f* Teoría sobre la naturaleza de las emociones que sugiere que la experimentación de reacciones fisiológicas y conductuales elicítadas por una situación emocional determinada proporciona una retroalimentación al sistema nervioso que da origen a la sensación consciente de la misma emoción.
- testosterona *f* Hormona de naturaleza esteroide del grupo de los andrógenos producida por las células de Leydig del testículo, cuya producción depende de la acción estimulante de la hormona luteinizante y que induce el desarrollo de los genitales masculinos y la aparición de caracteres sexuales secundarios.
- tetrámeros *m pl* Que consta de cuatro partes o piezas.
- tiroiditis *f* Inflamación de la glándula tiroidea.
- tirosina *f* Aminoácido no esencial que ocurre en la naturaleza en la forma L(-), formando parte de la constitución de la mayoría de las proteínas.

tirotoxicosis facticia *f* Hipertiroidismo provocado por la ingesta de cantidades excesivas de hormona tiroidea.

tirotropina *f* Véase TSH.

tirotropos *m* Uno de los tipos de célula basófila de la adenohipófisis, a la que se le atribuye la secreción de la hormona tirotrópica o tiroideoestimulante (TSH).

tiroxina *f* Tetraiodotironina, una de las hormonas tiroideas, que controla la mayor parte del metabolismo y aumenta, de manera destacable, el consumo de oxígeno y la producción de calor. En la sangre, circula unida a una globulina transportadora y, en buena parte, se transforma en T3 antes de actuar en los tejidos periféricos.

traducción *f* Proceso por el cual el mensaje genético copiado en el ARN mensajero, mediante la transcripción del ADN, es traducido a modo de secuencia de aminoácidos en una proteína. La síntesis proteica tiene lugar en el citoplasma, y concretamente en los ribosomas, donde el ARN ribosómico es el encargado de enlazar convenientemente los aminoácidos aportados por el ARN de transferencia con el fin de sintetizar un polipéptido siguiendo las instrucciones dadas por el ARN mensajero, que actúa como molde.

TRH (*thyrotropin releasing hormone*) *f* Hormona tripeptídica que estimula la liberación de tirotropina y de prolactina. Es conocida también como tiro liberina, protirelina y factor liberador de tirotropina.

transcripción *f* Proceso por el cual la información genética codificada en una región del ADN (en un gen estructural o un operón) es copiada en una cadena de ARN mensajero, mediante la secuencia de nucleótidos que la componen. La enzima encargada de este proceso es la ARN polimerasa, y la síntesis tiene lugar en dirección 5'-3', usando como molde una única cadena del ADN. En los eucariotas este proceso de síntesis tiene lugar en el núcleo, y la transcripción de los genes discontinuos origina una larga molécula de ARN mensajero precursor, denominado ARN heterogéneo nuclear. Antes de trasladarse al citoplasma, con el fin de dirigir la elaboración de las proteínas, este precursor sufre una serie de modificaciones que lo convertirán en un ARN mensajero maduro; entre ellas, la eliminación de los intrones y la posterior unión de los exones en el proceso de enlace. Recibe el nombre de transcripción inversa el proceso de síntesis, por parte de la enzima transcriptasa inversa, de una cadena de ADN (ADN complementario) copiando la secuencia de una cadena de ARN.

transducción de señales *f* Conjunto de mecanismos y vías bioquímicas y enzimáticas responsables de transmitir intracelularmente la información de cualquier interacción o cambio que se produzca en la membrana celular, mediante la inducción de cambios moleculares en el núcleo y el citoplasma que suponen la activación, proliferación, diferenciación o muerte celulares.

triiodotironina *f* Hormona tiroidea de actividad biológica superior y efectos anabólicos más rápidos que la tiroxina. Es liberada en pequeñas cantidades por la tiroides, pero también se forma a partir de la tiroxina en la circulación periférica.

tromboxano *m* Cada una de las sustancias procedentes del metabolismo del ácido araquidónico mediante los endoperóxidos de prostaglandina inestables PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>. El endoperóxido PGH<sub>2</sub>, por medio de la enzima tromboxano sintetasa, se transforma en tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), compuesto de acción vasoconstrictora y favorecedor de la agregación plaquetaria; tiene una vida muy corta y se transforma rápidamente, por un mecanismo no enzimático, en tromboxano B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>), metabólico inactivo pero estable. Se encuentra fundamentalmente en las plaquetas.

TSH (*thyroid-stimulating hormone*) *f* Hormona de la adenohipófisis que regula la actividad de la tiroides.

tubérculos mamilares *m pl* Cada una de las formaciones del hipotálamo, situadas a cada lado de la línea mediana, detrás del infundíbulo y delante de la sustancia perforada posterior. Hay un tubérculo mamilar principal que emite el fascículo de Vicq de Azyr y el fascículo de la calota de Gudden y un tubérculo accesorio que emite un fascículo denominado pedúnculo del cuerpo mamilar lateral. También reciben el nombre de cuerpos mamilares o albicantes o candicantes.

túbulos seminíferos *m pl* Cada uno de los pequeños conductos que en número de tres a cuatro constituyen cada lóbulo testicular. Se componen de una parte inicial muy flexuosa (túbulo contorneado) de tipo glandular y de una parte final (túbulo recto) que habría que considerar como perteneciente al sistema secretor, ya que desemboca en la red testicular de Haller. Los túbulos contorneados presentan dos clases de células: células de Sertoli (células de sostenimiento y de nutrición) y células seminales (productoras de espermatozoides).

ubiquitina *f* Proteína de las células eucariotas encargada de marcar otras proteínas para su destrucción.

vaso deferente *m* Conducto deferente. Prolongación del conducto epididimático, que se extiende desde la cola del epidídimo hasta el cuello de la vesícula seminal. Durante su trayecto, se distinguen cuatro porciones: testicular o epididimática, funicular, inguinal y abdominopelviana. La porción testicular se sitúa en el lado interno del epidídimo. La porción funicular se encuentra en el grueso del cordón espermático, mientras que la porción inguinal es alojada en el conducto inguinal. La porción abdominopelviana presenta tres segmentos: retroinguinal, ilíaco y pelviano; en el segmento retroinguinal, se cruza con la arteria epigástrica; en el segmento ilíaco, pasa por delante de los vasos ilíacos externos; en el segmento pelviano, está en relación con la vejiga urinaria, la arteria umbilical, el uréter, el conducto deferente del otro lado y las

vesículas seminales, y acaba finalmente con el conducto eyaculador, después de ensancharse (ampolla del conducto deferente).

vasopresina *f* Véase hormona antidiurética.

vitamina D *f* Nombre genérico de las dos sustancias esteroideas liposolubles denominadas colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) y ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), que tienen la facultad de prevenir o de curar el raquitismo. La principal provitamina D que se encuentra en los

tejidos animales es el 7-deshidrocolesterol, sintetizado en la piel. La exposición de esta sustancia a la luz solar la convierte en colecalciferol. El ergosterol, presente en las levaduras y los hongos, es la provitamina del ergocalciferol. La palabra calciferol ha sido utilizada tanto para referirse al conjunto de las vitaminas D como sólo para la vitamina D<sub>2</sub>. La vitamina D actúa regulando el metabolismo fosfocálcico, y su déficit causa el raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos. La administración masiva o continuada de cantidades excesivas de vitamina D produce un cuadro de hipercalcemia (hipervitaminosis D).

VIP (*vasoactive intestinal peptide*) *m* Hormona peptídica que contiene 28 aminoácidos y que ha sido considerada de tipo gastrointestinal por alguna de sus acciones y por su presencia a lo largo de casi todo el tracto gastroentérico. También ha sido detectada en el córtex cerebral, en el hipotálamo y la placenta. Produce una vasodilatación del territorio periférico, esplácnico, coronario y pulmonar, disminuye la presión arterial, estimula la contracción cardíaca, relaja la musculatura lisa traqueobronquial y digestiva, disminuye la secreción clorhidropéptica del estómago y estimula la glucogenólisis hepática y la lipólisis.

zona promotora *f* Secuencia de DNA situada en el extremo 5' de la región codificante de un gen a la que se une la RNA polimerasa y que determina el lugar de inicio de la transcripción.

## **Bibliografía**

### **Capítulo I**

#### ***Manuales relacionados con la psicofarmacología en inglés***

- Bloom, F. E. y Kupfer, D. J. (Eds.). (1995). Psychopharmacology. The fourth generation of progress. Raven Press. Actualizado en el año 2000 e íntegramente en línea en: <http://www.acnp.org/publications/psycho4generation.aspx>
- Carvey, P. M. (1998). Drug action in the central nervous system. Oxford University Press.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., y Roth R. H. (2003). The biochemical basis of Neuropharmacology. Oxford University Press.
- Davis, K. L., Charney, D., Coyle, J. T., y Nemeroff, C. (Eds.). (2002). Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress. Lippincott Williams and Wilkins.
- Feldman, R. S., Meyer, J. S., y Quenzer, L. F. (1997). Principles of Neuropsychopharmacology. Sinauer.
- Grilly, D. M. (2002). Drugs and human behavior. Allyn and Bacon.
- Janicack, P. G., Davis, J. M., Preskorn, S. H., y Ayd, F. J. (2001). Principles and practice of Psychopharmacotherapy. Lippincott Williams and Wilkins.
- Julien, R. M. (2001). A primer of drug action. Freeman Press.
- Leonard, B. E. (2003). Fundamentals of Psychopharmacology. John Wiley and Sons.
- McKim, W. A. (2003). Drug and behaviour. An introduction to Behavioral Pharmacology. Prentice Hall.
- Nestler, E. J., Hyman, S. E., y Malenka, R. C. (2001). Molecular Neuropharmacology: a foundation for Clinical Neuroscience. McGraw-Hill.
- Schatzberg, A. F. y Nemeroff, C. B. (Eds.). (2001). Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing.
- Webster, R. A. (Ed.). (2001). Neurotransmitters, drugs and brain function. John Wiley and Sons.

#### ***Manuales relacionados con la psicofarmacología en español***

- Cervilla Ballesteros, J. A. y García-Ribera, C. (Eds.). (2000). Fundamentos biológicos en Psiquiatría. Masson.
- Gómez-Jarabo, G. (Ed.). (1997). Farmacología de la conducta: manual básico para psicoterapeutas y clínicos. Síntesis.

- Navarro, J. F. (Ed.). (2000). Bases biológicas de las psicopatologías. Pirámide.
- Nemeroff, C. B. y Schatzberg, A. F. (2001). Diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos: manual de psicofarmacología para atención primaria. Ars Médica.
- Stahl, S. M. (2002). Psicofarmacología esencial. Ariel.

### ***Manuales generales de psicobiología y neurociencias en inglés, con algún capítulo sobre psicofarmacología***

- Kalat, J. W. (2001). Biological Psychology (caps. 3.3 y 15.1). Wadsworth.
- Siegel, G. J., Agranoff, B. W., Albers, R. W., Fisher, S. K., y Uhler, M. D. (Eds.). (1999). Basic Neurochemistry (caps. 51, 52 y 53). Lippincott-Raven.
- Squire, L. R., Bloom, F. E., McConnell, S. K., Roberts, J. L., Spitzer, N. C., y Zigmond M. J. (Eds.). (2002). Fundamental Neuroscience (caps. 43 y 44). Elsevier.

### ***Manuales generales de psicobiología y neurociencias en español, con algún capítulo sobre psicofarmacología***

- Carlson, N. R. (2002). Fisiología de la conducta (caps. 4 y 10). Ariel.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M. (2001). Principios de Neurociencia (caps. 51, 60 y 61). McGraw-Hill-Interamericana.
- Kolb, B. y Whishaw, I. Q. (2002). Cerebro y conducta (cap. 6). McGraw-Hill-Interamericana.
- Pinel, J. P. J. (2001). Biopsicología (caps. 4.7 y 13). Prentice Hall.
- Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L., y Breedlove, S. M. (2001). Psicología Biológica (cap. 4). Ariel.

### ***Manuales generales de farmacología en español***

- Flórez, J. (Ed.). (1997). Farmacología humana. Masson.
- Hardman, J. G. y Limbird, L. E. (Eds.). (2003). Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman & Gilman. McGraw-Hill-Interamericana.
- Rang, H. P. y Dale, M. M. (2008). Farmacología. Elsevier.

## **Capítulo II**

### ***Bibliografía básica***

- Alberts, B. (2002). Molecular biology of the cell. New York: Garland Science. Edición en castellano: B. Alberts et al. (2004). Biología Molecular de la célula. Barcelona: Ediciones Omega.

- Fauci, A. S. (2008). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill.
- Foreman, J. C. y Johansen, T. (2003). *Textbook of receptor pharmacology*. Boca Raton (Fla.): CRC. Press.
- Gardner, D. G. y Shoback, D. M. (2007). *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Gomperts, B. D., Kramer, I. M., y Tatham, P. E. R. (2009). *Signal transduction*. San Diego (Calif.): Academic Press.
- Guyton, A. C. y Hall, J. E. (2006). *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier Saunders. Edición en castellano: A. C. Guyton y J. E. Hall (2010). *Tratado de fisiología médica*. Madrid: Elsevier.
- Kibble, J. D. y Halsey, C. R. (2009). *The big picture: medical physiology*. New York: McGraw-Hill.
- Koeppen, B. y Stanton, B. (2009). *Berne & Levy physiology*. Philadelphia (PA): Mosby/Elsevier. Edición en castellano: B. M. Koeppen y B. A. Stanton (2009). *Berne y Levy. Fisiología*. México DF: Elsevier-Masson.
- Krauss, G. (2003). *Biochemistry of signal transduction and regulation*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Kronenberg, H. y Williams, R. H. (2008). *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Nelson, D. L., Cox, M. M. et al. (2005). *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W. H. Freeman. Edición en castellano: D. L. Nelson y M. M. Cox (2009). *Lehninger. Principios de Bioquímica*. Barcelona: Ediciones Omega.
- Pfaff, D. W. (2009). *Hormones, brain, and behavior*. Amsterdam/Boston: Elsevier/Academic Press.
- Sitaramayya, A. (2009). *Signal transduction: pathways, mechanisms and diseases*. Berlin/London: Springer.
- Vauquelin, G. y Mentzer, B. V. (2007). *G protein-coupled receptors: molecular pharmacology from academic concept to pharmaceutical research*. Chichester, West Sussex/Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons.

### ***Bibliografía complementaria***

- An, S. y Zenisek, D. (2004). Regulation of exocytosis in neurons and neuroendocrine cells. *Current Opinion in Neurobiology*, 14 (5), 522-530.
- Aranda, A. y Pascual, A. (2001). Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol. Rev.*, 81, 1.269-1.304.
- Balthazart, J. y Ball, G. F. (2006). Is brain estradiol a hormone or a neurotransmitter? *Trends in Neurosciences*, 29, 241-249.
- Becker, K. L. (2003). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia:

Lippincott Williams & Wilkins.

- Benarroch, E. E. y Mayo Clinic (2008). Mayo Clinic medical neurosciences: organized by neurologic systems and levels. Rochester/New York: Mayo Clinic Scientific Press/ Informa Healthcare.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., y Stryer, L. (2007). Biochemistry. New York: W. H. Freeman. La edición del 2002 se puede consultar en línea.
- Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., y Gasmann, M. (2004). Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors. *Physiological Reviews*, 84, 835-867.
- Binder, M. D., Hirokawa, N. et al. (2009). Encyclopedia of neuroscience. Berlin: Springer.
- Bolander, F. F. (2004). Molecular endocrinology. Amsterdam/Boston: Elsevier Academic Press.
- Bolsover, S. R. (2004). Cell biology: a short course. Hoboken, NJ/Chichester: Wiley-Liss.
- Boron, W. F. y Boulpaep, E. L. (2009). Medical physiology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Burgoyne, R. D. y Morgan, A. (2003). Secretory granule exocytosis. *Physiological Reviews*, 83 (2), 581-632.
- Burnstock, G. (2007). Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiological Reviews*, 87, 659-797.
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R. et al. (2008). Tietz fundamentals of clinical chemistry. St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Byrne, J. H. y Roberts, J. L. (2009). From molecules to networks: an introduction to cellular and molecular neuroscience. Amsterdam/Boston: Academic Press.
- Campbell, N. A. y Reece, J. B. (2009). Biology. San Francisco, CA: Pearson.
- Carlezon, W. A. Jr., Duman, R. S., y Nestler, E. J. (2005). The many faces of CREB. *Trends in Neuroscience*, 28, 436-445.
- Ciechanover, A. (2005). Proteolysis: From the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6, 79-87.
- Cingolani, H. E. y Houssay, A. B. (2000). Fisiología humana de A. Houssay. Buenos Aires: El Ateneo.
- Collingridge, G. L., Isaac, J. T., y Wang, Y. T. (2004). Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 952-962.
- Conn, P. M. (2008). Neuroscience in medicine. Totowa, NJ: Humana Press.
- Connors, B. W. y Long, M. A. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 393-418.
- Cooper, G. M. y Hausman, R. E. (2007). The cell: a molecular approach. Washington, DC/Sunderland, Mass.: ASM Press/Sinauer Associates. La edición el año 2000 se puede consultar en línea.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Roth, R. H. (2003). The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Champe, P. C., Harvey, R. A. et al. (2008). Biochemistry. Philadelphia: Wolters Kluwer



- Health/ Lippincott Williams & Wilkins.
- Charney, D. S. y Nestler, E. J. (2008). *Neurobiology of mental illness*. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Davies, R. W. y Morris, B. J. (2004). *Molecular biology of the neuron*. Oxford: Oxford University Press.
- Flórez, J. (2008). *Farmacología humana*. Barcelona: Masson.
- Franco, R., Casado, V., Mallol, J. et al. (2005). Dimer-based model for heptaspanning membrane receptors. *Trends in Biochemical Sciences*, 30, 360-366.
- Frayn, K. N. (2010). *Metabolic regulation: a human perspective*. Chichester, West Sussex; Malden, MA: Blackwell Pub.
- Fredriksson, R., Lagerstrom, M. C., Lundin, L. G. y Schiöth, H. B. (2003). The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol*, 63, 1.256-1.272
- Fuxe, K., Canals, M., Torvinen, M. et al. (2007). Intramembrane receptor-receptor interactions. A novel principle in molecular medicine. *Journal of Neural Transmission*, 114, 49-75.
- Golan, D. E. (2008). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Philadelphia/London: Lippincott Williams & Wilkins.
- Goodman, H. M. (2008). *Basic medical endocrinology*. Amsterdam/Boston: Academic Press.
- Govek, E. E., Newey, S. E., y Van Aelst, L. (2005). The role of the Rho GTPases in neuronal development. *Genes and Development*, 19, 1-49.
- Haines, D. E. (2006). *Fundamental neuroscience*. Philadelphia: Churchill Livingstone.
- Hammond, C. (2008). *Cellular and molecular neurobiology*. San Diego, CA: Academic Press.
- Hodge, R. (2009). *The molecules of life: DNA, RNA, and proteins*. New York: Facts On File.
- Kaiser, J. (2005). Developmental biology: endocrine disrupters trigger fertility problems in multiple generations. *Science*, 3; 308 (5.727), 1.391-1.392.
- Kaupp, U. B. y Seifert, R. (2002). Cyclic nucleotide-gated ion channels. *Physiological Reviews*, 82, 769-824.
- Koolman, J. y Röhm, K. H. (2005). *Color atlas of biochemistry*. Stuttgart/New York: Thieme.
- Korpi, E. R. y Sinkkonen, S. T. (2006). GABAA receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacology & Therapeutics*, 109, 12-32.
- Latchman, D. S. (2008). *Eukaryotic transcription factors*. Amsterdam/London: Academic.
- Lefkowitz, R. J. (2000). The superfamily of heptahelical receptors. *Nat. Cell Biol*, 2, E133-E136.
- Lovejoy, D. A. (2005). *Neuroendocrinology : an integrated approach*. Chichester: John Wiley.
- Malenka, R. C. (2009). *Intercellular communication in the nervous system*. London: Academic.
- Marrari, Y., Crouthamel, M., Irannejad, R. et al. (2007). Assembly and trafficking of hetero-

- trimeric G proteins. *Biochemistry*, 46, 7.665-7.677.
- Martin, A., Scahill, L., Charney, D. S., y Leckman, J. F. (2002). *Pediatric psychopharmacology: principles and practice*. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Martínez Sanchis, S. y Almela Zamorano, M. (2007). *Hormonas, estado de ánimo y función cognitiva*. Las Rozas (Madrid): Delta.
- McGrath, M. F., De Bold, M. L., y De Bold, A. J. (2005). The Endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16 (10), 469-477.
- McKee, T. y McKee, J. R. (2002). *Biochemistry: the molecular basis of life*. Boston, Mass./London: McGraw-Hill.
- Meier, C. y Dermietzel, R. (2006). Electrical synapses: Gap junctions in the brain. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 43, 99-128.
- Melmed, S. y Conn, P. M. (2005). *Endocrinology: basic and clinical principles*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Meyers, R. A. (2005). *Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- Milligan, G. (2004). G protein-coupled receptor dimerization: Function and ligand pharmacology. *Molecular Pharmacology*, 66, 1-7.
- Nagy, J. I. y Rash, J. E. (2000). Connexins and gap junctions of astrocytes and oligodendrocytes in the CNS. *Brain Research Reviews*, 32, 29-44.
- Neave, N. (2008). *Hormones and behaviour: a psychological approach*. Cambridge/New York: Cambridge University Press.
- Nestler, E. J., Hyman, S. E. et al. (2009). *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Neve, K. (2009). *The dopamine receptors*. New York: Springer.
- Nusser, Z. (2000). AMPA and NMDA receptors: Similarities and differences in their synaptic distribution. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 337-341.
- Patrick, G. L. y Spencer, J. (2009). *An introduction to medicinal chemistry*. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Petit, W. A. y Adamec, C. A. (2005). *The encyclopedia of endocrine diseases and disorders*. New York: Facts On File.
- Pfaff, D. W., Phillips, M. I., y Rubin, R. T. (2004). *Principles of hormone behavior relations*. Amsterdam/Boston: Elsevier Academic Press.
- Purves, D. (2004). *Neuroscience*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, Publishers.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L., LaMantia, A. S., McNamara, J. et al. (Ed.) (2007). *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Redolar Ripoll, D. (2009). *Fundamentos de psicobiología*. Barcelona: UOC.
- Reed, S. (2009). *Essential physiological biochemistry: an organ-based approach*. Chichester/Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Rhoades, R. y Bell, D. R. (2008). *Medical physiology: Principles for Clinical Medicine*.

- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rizzo, D. C. (2009). *Fundamentals of anatomy and physiology*. New York: Cengage Learning.
- Robinson, D. R., Wu, Y. M., y Lin, S. F. (2000). The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*, 19, 5.548-5.557.
- Ron, D. y Jurd, R. (2005). The ups and downs of signaling cascades in addiction. *Science's TKE*, 1, 16.
- Rosenberg, R. N. (2008). *The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sadava, D. E. (2008). *Life, the science of biology*. Sunderland, MA/Gordonsville, VA: Sinauer Associates/W. H. Freeman and Co.
- Saladin, K. S. y Porth, C. (2003). *Anatomy & physiology: the unity of form and function*. Boston, Mass.: WCB/McGraw-Hill.
- Schatzberg, A. F. y Nemeroff, C. B. (2009). *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Schlessinger, J. (2000). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 103, 211-225.
- Scott, J. D. y Pawson, T. (2000). Cell communication: The inside story. *Scientific American*, 282 (6), 7.279.
- Siegel, G. J. (2006). *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. Burlington, MA: Elsevier Academic. La edición de 1999 se puede consultar en línea.
- Silbernagl, S. y Despopoulos, A. (2009). *Color atlas of physiology*. Stuttgart/New York: Thieme.
- Simon, M. A. (2000). Receptor tyrosine kinases: Specific outcomes from general signals. *Cell*, 103, 13-15.
- Smith, C. U. M. (2002). *Elements of molecular neurobiology*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Snyder, S. H. (2008). *Science and psychiatry: groundbreaking discoveries in molecular neuroscience*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Sohl, G., Maxeiner, S., y Willecke, K. (2005). Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 191-200.
- Sperling, M. (2008). *Pediatric endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
- Squire, L. R. (2009). *Encyclopedia of neuroscience*. Amsterdam/Boston: Elsevier Academic Press.
- Stahl, S. M. (2008). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. New York: Cambridge University Press.
- Terrillon, S., y Bouvier, M. (2004). Roles of G-protein-coupled receptor dimerization. *EMBO Reports*, 5, 30-34.
- Thomas, G. M. y Huganir, R. L. (2004). MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 173-183.

- Tresguerres, J. A. F. (2005). *Fisiología humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Verkhatsky, A. (2005). Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons. *Physiological Reviews*, 85, 201-279.
- Von Heijne, G. (2007). The membrane protein universe: What's out there and why bother? *J. Int. Med*, 261, 543-557.
- Wang, W. W. (2010). *Comprehensive psychiatry review*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Waxman, S. G. (2007). *Molecular neurology*. Burlington, MA: Elsevier Academic Press.
- Weyandt, L. L. (2005). *The physiological bases of cognitive and behavioral disorders*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Wyatt, T. D. (2003). *Pheromones and animal behaviour: communication by smell and taste*. Cambridge/New York: Cambridge University Press.

### Capítulo III

- Agid, O., Kapur, S., y Remington, G. (2008). Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 13 (3), 479-95.
- Baldessarini, R. J. y Tarazi, F. I. (2003). Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos: Psicosis y manía. En *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (10.ª ed., pp. 493-528). McGraw-Hill Interamericana.
- Gründer, G., Hippus, H., y Carlsson, A. (2009). The "atypicality" of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 8 (3), 197-202.
- Holden, C. (2003). Deconstructing schizophrenia. *Science*, 299 (5605), 333-335.
- Meyer, J. M. (2007). Antipsychotic safety and efficacy concerns. *J Clin Psychiatry*, 68 (14), 20-6.
- Rowley, M., Bristow, L. J., y Hutson, P. H. (2001). Current and novel approaches to the drug treatment of schizophrenia. *J Med Chem.*, 44 (4), 477-501.
- Tajima, K., Fernández, H., López-Ibor, J. L., Carrasco, J. L., y Díaz-Marsá, M. (2009). Schizophrenia treatment. Critical review on the drugs and mechanisms of action of antipsychotics. *Actas Esp Psiquiatr*, 37 (6), 330-342.

### Capítulo IV

- Belmaker, R. H. (2008). The future of depression psychopharmacology. *CNS Spectr*, 13 (8) 682-687.
- Holsboer, F. (1999). The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res*, 33 (3), 181-214.

- Kennedy, S. H. y Rizvi, S. J. (2009). Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs*, 14 (3), 439-453.
- Malberg, J. E. y Schechter, L. E. (2005). Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr Pharm Des*, 11 (2), 145-55.
- Pacher, P. y Kecskemeti, V. (2004). Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr Med Chem*, 11 (7), 925-43.
- Rupniak, N. M. (2003). Animal models of depression: challenges from a drug development perspective. *Behav Pharmacol*, 14 (5-6), 385-90.
- Tamminga, C. A., Nemeroff, C. B., Blakely, R. D., Brady, L., Carter, C. S., Davis, K. L., Dingledine, R., Gorman, J. M., Grigoriadis, D. E., Henderson, D. C. B., Innis, R. B., Killen, J., Laughren, T. P., McDonald, W. M., Murphy, G. M. Jr, Paul, S. M., Rudorfer, M. V., Sausville, E., Schatzberg, A. F., Scolnick, E. M., y Suppes, T. (2002). Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol Psychiatry*, 52 (6), 589-609.
- Yamada, M. y Higuchi, T. (2005). Antidepressant-elicited changes in gene expression: remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29 (6), 999-1009.

## Capítulo V

- Argyropoulos, S. V. y Nutt, D. J. (1999). The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 9 (6), S407-12.
- Bourin, M. y Hascoët, M. (2001). Drug mechanisms in anxiety. *Curr Opin Investig Drugs* 2 (2), 259-65.
- Christmas, D., Hood, S., y Nutt, D. (2008). Potential novel anxiolytic drugs. *Curr Pharm Des*, 14 (33), 3534-46.
- Costa, E., Aota, J., Caruncho, H., Guidotti, A., Impagnatiello, F., Pesold, C., y Thompson, D. M. (1995). A search for a new anticonvulsant and anxiolytic benzodiazepine devoid of side effects and tolerance liability. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 48, 75-92.
- Hart, P. C., Bergner, C. L., Smolinsky, A. N., Dufour, B. D., Egan, R. J., Laporte, J. L., y Kalueff, A. V. (2010). Experimental models of anxiety for drug discovery and brain research. *Methods Mol Biol*, 602, 299-321.
- Hutchinson, M. A., Smith, P. F., y Darlington, C. L. (1996). The behavioural and neuronal effects of the chronic administration of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Prog Neurobiol*, 49 (1), 73-97.
- Kent, J. M., Mathew, S. J., y Gorman, J. M. (2002). Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry*, 52 (10), 1008-30.
- Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*, 64 (3), 21-7.

- Millan, M. J. (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*, 70 (2), 83-244.
- Nemeroff, C. B. (2003). Anxiolytics: past, present, and future agents. *J Clin Psychiatry*, 64 (3), 3-6.
- Reynolds, D. S. (2008). The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABA(A) receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav*, 90 (1), 37-42.
- Rupprecht, R., Eser, D., Zwanzger, P., y Möller, H. J. (2006). GABAA receptors as targets for novel anxiolytic drugs. *World J Biol Psychiatry*, 7 (4), 231-7.
- Sandford, J. J., Argyropoulos, S. V., y Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology. *Pharmacol Ther*, 88 (3), 197-212.
- Sramek, J. J., Zarotsky, V., y Cutler, N. R. (2002). Generalised anxiety disorder: treatment options. *Drugs*, 62 (11), 1635-48.
- Weinberger, D. R. (2001). Anxiety at the frontier of molecular medicine. *N Engl J Med*, 344 (16), 1247-1249.

## Capítulo VI

### *Bibliografía básica*

- Becker, K. L. (2003). Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Fauci, A. S. (2008). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill.
- Gardner, D. G., Shoback, D. M. et al. (2007). Greenspan's basic & clinical endocrinology. New York: McGraw-Hill Medical.
- Goodman, H. M. (2008). Basic medical endocrinology. Amsterdam/Boston: Academic Press.
- Guyton, A. C. y Hall, J. E. (2006). Textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier Saunders. Existe una edición en castellano: A. C. Guyton y J. E. Hall (2010). Tratado de fisiología médica. Elsevier.
- Kibble, J. D. y Halsey, C. R. (2009). The big picture: medical physiology. New York: McGraw-Hill.
- Koeppen, B. y Stanton, B. (2009). Berne & Levy physiology. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier. Existe una edición en castellano: B. M. Koeppen y B. A. Stanton (2009). Berne y Levy. Fisiología. Elsevier-Masson.
- Kronenberg, H. y Williams, R. H. (2008). Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Martínez Sanchis, S. y Almela Zamorano, M. (2007). Hormonas, estado de ánimo y fun-

ción cognitiva. Las Rozas: Delta.

- McPhee, S. J. y Ganong, W. F. (2010). *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*. New York/London: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
- Neave, N. (2008). *Hormones and behaviour: a psychological approach*. Cambridge/New York: Cambridge University Press.
- Nestler, E. J., Hyman, S. E. et al. (2009). *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Pfaff, D. W. (2009). *Hormones, brain, and behavior*. Amsterdam/Boston: Elsevier/Academic Press.
- Schatzberg, A. F. y Nemeroff, C. B. (2009). *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Silverthorn (2008). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. Editorial Médica Panamericana.
- Thibodeau-Patton (2007). *Anatomía y Fisiología*. Elsevier-Mosby.
- Tresguerres, J. A. F. (2005). *Fisiología humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Wolkowitz, O. M. y Rothschild, A. J. (2003). *Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of clinical practice*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.

### ***Bibliografía complementaria***

- Adkins-Regan, E. (2005). *Hormones and Animal Social behavior*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Afifi, A. K. y Bergman, R. A. (2005). *Functional neuroanatomy: text and atlas*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. Existe una edición en castellano: A. K. Afifi y R. A. Bergman (2005). *Neuroanatomía funcional*. Madrid: McGraw-Hill.
- Alberts, B. (2002). *Molecular biology of the cell*. New York: Garland Science. Este libro puede ser consultado en línea. Edición en castellano: B. Alberts et al. (2004). *Biología Molecular de la célula*. Omega.
- Arneson, W. y Brickell, J. (2007). *Clinical chemistry: a laboratory perspective*. Philadelphia: F. A. Davis Co.
- Allman, T. (2008). *Diabetes*. New York: Chelsea House Publishers.
- American Diabetes Association (2010). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 33 (Suppl. 1), S62-S69.
- Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M., y Skinner, M. K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 3, 308 (5727), 1.466-1.469.
- Anway, M. D. y Skinner, M. K. (2006). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*, 147 (Suppl. 6), S43-49.
- Arlt, W. et al. (2007). Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.*, 68 (Suppl. 5), 158-64.

- Aronson, J. K. (2008). *Meyler's side effects of endocrine and metabolic drugs*. Boston, MA: Elsevier.
- Arora, A., Tolley, N. et al. (2010). *A practical manual of thyroid and parathyroid disease*. Chichester/Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Awad, N., Gagnon, M., y Messier, C. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 1.044-1.080.
- Badman, M. K. y Flier, J. S. (2005). The gut and energy balance: Visceral allies in the obesity wars. *Science*, 307, 1.909-1.914.
- Baehr, M., Frotscher, M. et al. (2005). *Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms*. Stuttgart/New York: Thieme.
- Bakker, J., DeMees, C., Douhard, Q. et al. (2006). Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nature Neuroscience*, 9, 220-226.
- Balthazart, J. y Ball, G. F. (2006). Is brain estradiol a hormone or a neurotransmitter? *Trends in Neurosciences*, 29, 241-249.
- Bartke, A. (2005). Minireview: Role of the growth hormone/insulinlike growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology*, 146, 3.718-3.723.
- Baulieu, E. E. (1997). Neurosteroids: Of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Progress in Hormone Research*, 52, 1-32.
- Baumgartner, T., Heinrichs, M. et al. (2008). Oxytocin Shapes the Neural Circuitry of Trust and Trust Adaptation in Humans. *Neuron*, 58 (4), 639-650.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., y Stryer, L. (2007). *Biochemistry*. New York: W. H. Freeman. La edición del año 2002 puede ser consultada en línea.
- Belelli, D. y Lambert, J. J. (2005). Neurosteroids: Endogenous regulators of the GABAA receptor. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 565-575.
- Ben-Jonathan, N. y Hnasko, R. M. (2001). Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews*, 22, 724-763.
- Bhagavan, N. V. (2002). *Medical biochemistry*. San Diego: Harcourt/Academic Press.
- Bhushan, V., Tao, L., y Pall, V. (2005). *Biochemistry*. Malden, Mass.: Blackwell.
- Biessels, G. J. y Luchsinger, J. A. (2009). *Diabetes and the brain*. New York: Springer.
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., y Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *The Lancet Neurology*, 5 (1), 64-74.
- Biondi, B. et al. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Rev.*, 29 (1), 76-131.
- Boelaert, K. et al. (2005). Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol.*, 187 (1), 1-15.
- Boron, W. F. y Boulpaep, E. L. (2009). *Medical physiology*. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.



- Brook, C. G. D., Clayton, P. E., y Brown, R.S. (2009). *Brook's Clinical pediatric endocrinology*. Malden, Mass.: Blackwell Pub.
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54 (6), 1615-25.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 813-820.
- Buchan, A. M. J. (1999). Structure and function of gastrointestinal endocrine cells. En G. H. Greeley (Ed.), *Gastrointestinal Endocrinology* (pp. 1-30). Totowa, NJ: Humana Press.
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R. et al. (2008). *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier.
- Campbell, N. A. y Reece, J. B. (2009). *Biology*. San Francisco, CA: Pearson.
- Cazabat, L. y Souberbielle, J. C. (2008). Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary*, 11, 129-139.
- Chahal, J. y Schlecte, J. (2008). Hyperprolactinemia. *Pituitary*, 11, 141-146.
- Charmandari, E., Tsigos, C., y Chrousos, G. P. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 67, 259-284.
- Chrousos, G. P. (1998). Stress, stressors, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. En P. Csermely (Ed.), *Stress of Life from Molecules to Man*, *Annals of the New York Academy of Sciences* (851), 311-335. New York: Academy of Sciences.
- Cingolani, H. E., Houssay, A. B. et al. (2000). *Fisiología humana de A. Houssay*. Buenos Aires: El Ateneo.
- Cogan, M. G., Covey, C. M., Arief, A. I. et al. (1978). Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med.*, 65, 563-630.
- Committee on Hormonally Active Agents in the Environment, National Research Council (1999). *Hormonally Active Agents in the Environment*. Washington, DC: National Academy Press.
- Cooper, M. S. et al. (2008). Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.*, 7, 336 (7656), 1.298-1.302.
- Corwin, E. J. (2008). *Handbook of pathophysiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Crain, D. A., Guillette, L. J. Jr. (Ed.) (2000). *Environmental Endocrine Disruptors: An Evolutionary Perspective*. New York: Taylor & Francis.
- Czerbska, M. T. (2007). *Psychoneuroendocrinology research trends*. Hauppauge, NY: Nova Science/Lancaster: Gazelle Drake Academic [distributor].
- Champe, P. C., Harvey, R. A. et al. (2008). *Biochemistry*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.
- Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *Lancet*, 367, 847-858.

- David, S. R., Taylor, C. C., Kinon, B. J. et al. (2000). The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther.*, 22, 1.085-1.096.
- De Kloet, E. R., De Rijk, R. H., y Meijer, O. C. (2007). Is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3, 168-179.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 463-475.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. et al. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19 (3), 269-301.
- Devdhar, M. et al. (2007). Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 36 (3), 595-615.
- Dhillon, W. S. y Bloom, S. R. (2004). Gastrointestinal hormones and regulation of food intake. *Hormone and Metabolic Research*, 36, 846-851.
- Dufresne, M., Seva, C., y Fourmy, D. (2006). Cholecystokinin and gastrin receptors. *Physiological Reviews*, 86, 805-847.
- Dugbartey, A. T. (1998). Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med.*, 158, 1.413-1.418.
- Eisenbarth, G. S. (2007). Update in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92, 2.403-2.407.
- Erickson, K., Drevets, W. C., y Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 233-246.
- Faller, A., Schünke, M. et al. (2004). *The human body: an introduction to structure and function*. Stuttgart/New York: Thieme.
- Findling, J. W. y Raff, H. (2006). Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.*, 91, 3.746-3.753.
- Fliers, E., Alkemade, A., Wiersinga, W. M., y Swaab, D. F. (2006). Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Progress in Brain Research*, 153, 189-207.
- Gao, Q. y Horvath, T. L. (2007). Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 367-399.
- García-Segura, L. M., Chowen, J. A., y Naftolin, F. (1996). Endocrine glia: Roles of glial cells in the brain actions of steroids and thyroid hormones and in the regulation of hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 17, 180-211.
- Goffin, V., Binart, N., Touraine, P., y Kelly, P. A. (2002). Prolactin: The new biology of an old hormone. *Annual Review of Physiology*, 64, 47-67.
- Greenspan, F. S. y Gardner, D. G. (2007). *Basic and Clinical Endocrinology*. McGraw-Hill.
- Guillemin, R. (2005). Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors.

- Journal of Endocrinology, 184 (1), 11-28.
- Guzick, D. S. (2006). Polycystic ovary syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.*, 1 (Suppl.3), 150-159.
- Hale, G. E. y Burger, H. G. (2005). Perimenopausal reproductive endocrinology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 34, 907-922, IX.
- Harvey, P. W., Rush, K. C. y Cockburn, A. (Ed.). (1999). *Endocrine and Hormonal Toxicology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Hellhammer, D. y Hellhammer, J. (2008). *Stress: the brain-body connection*. Basel/New York: Karger.
- Henley, D. V. y Korach, K. S. (2006). Endocrine-disrupting chemicals use distinct mechanisms of action to modulate endocrine system function. *Endocrinology*, 147 (Suppl. 6), S25-32.
- Henry, H. L. y Norman, A. W. (2003). *Encyclopedia of hormones*. Amsterdam/Boston: Academic Press.
- Herman, J. P. y Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20 (2), 78-84.
- Hodge, R. (2010). *Human genetics: race, population, and disease*. New York, NY: Facts on File.
- Hogervorst, E. (2009). *Hormones, cognition and dementia: state of the art and emergent therapeutic strategies*. Cambridge/New York: Cambridge University Press.
- Insel, T. R. y Young, L. J. (2000). Neuropeptides and the evolution of social behaviour. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 784-789.
- Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S. et al. (2007). Combined Dex/CRH test predicts treatment response in major depression a potential biomaker? *Biological Psychiatry*, 62, 47-54.
- Israel, S., Lerer, E. et al. (2009). The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PLoS One*, 4 (5), e5535.
- Janowsky, J. S. (2006). Thinking with your gonads: Testosterone and cognition. *Trends in Cognitive Science*, 10 (2), 77-82.
- Kaiser, J. (2005). Developmental biology: endocrine disrupters trigger fertility problems in multiple generations. *Science* 3, 308 (5727), 1.391-1.392.
- Kelly, W. F., Kelly, M. J., y Faragher, B. (1996). A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.*, 45, 715-720.
- Kiernan, J. A. y Barr, M. L. (2009). *Barr's the human nervous system: an anatomical viewpoint*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Kinsley, C. H. y Lambert, K. G. (2006). The maternal brain. *Scientific American*, 294, 72-79.
- Knobil, E. (1980). The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Progress in*

Hormone Research, 36, 53-88.

- Koolman, J. y Röhm, K. H. (2005). Color atlas of biochemistry. Stuttgart/New York: Thieme.
- Kordon, C., Gaillard, R. C., y Christen Y. (2005). Hormones and the brain. Berlin/New York: Springer.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M. et al. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435 (7042), 673-676.
- Kriegsfeld, L. J. y Silver, R. (2006). The regulation of neuroendocrine function: Timing is everything. *Hormones and behavior*, 49, 557-574.
- Lajtha, A. y Blaustein, J. D. (2007). Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology and molecular neurobiology. New York: Springer.
- Lechan, R. M. y Toni, R. (2004). Functional anatomy of the hypothalamus and pituitary. En A. Grossman (Ed.), *Neuroendocrinology, hypothalamus and Pituitary*. Se puede consultar en línea: <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo3b/neuroendoframe3b.htm>.
- Lenders, J. W. M., Eisenhofer, G., Mannelli, M. et al. (2005). Pheochromocytoma. *Lancet.*, 366, 665-675.
- Lippincott Williams & Wilkins y Anatomical Chart Co. (2006). Atlas of pathophysiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lonstein, J. S. y Morrell, J. I. (2007). Neuroendocrinology and neurochemistry of maternal motivation and behavior. En J. Blaustein (Ed.), *Behavioral Neurochemistry, Neuroendocrinology, and Molecular Neurobiology: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* (pp. 2-51). Berlin: Springer.
- Lovejoy, D. A. (2005). *Neuroendocrinology: an integrated approach*. Chichester: John Wiley.
- Lloyd, R. V. (2010). *Endocrine pathology: Differential diagnosis and molecular advances*. New York: Springer-Verlag.
- Ludwig, M. y Leng, G. (2006). Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 126-136.
- Maghnie, M. (2003). Diabetes insipidus. *Horm Res.*, 59 (Suppl. 1), 42-54.
- Mancini, T. et al. (2008). Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 37 (1), 67-99.
- Marazziti, D. et al. (2008). The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem.*, 15 (7), 698-704.
- Martin, J. B. y Reichlin, S. (1987). *Clinical Neuroendocrinology*. Philadelphia: FA Davis.
- Martin, M. et al. (2006). Pheochromocytoma: Risk groups, diagnosis and management in primary care. *Hospital Physician.*, 42, 17-24.
- Martini, L. (2004). *Encyclopedia of endocrine diseases*. Amsterdam/Boston: Elsevier Academic Press.
- McEwen, B. B. (2004). *The roles of vasopressin and oxytocin in memory processing*. Amsterdam/ London: Elsevier.

- McEwen, B. S. y Magarinos, A. M. (2001). Stress and hippocampal plasticity: Implications for the pathophysiology of affective disorders. *Human Psychopharmacology*, 16 (S1), S7-S19.
- McGrath, M. F., De Bold, M. L., y De Bold, A. J. (2005). The Endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16 (10), 469-477.
- McLachlan, J. A., Guillette, L. J., Iquchi, T., y Toscano, W. A., Jr. (Ed.) (2001). *Environmental Hormones: The Scientific Basis of Endocrine Disruption*. New York: Academy of Science.
- Melmed, S. y Conn, P. M. (2005). *Endocrinology: basic and clinical principles*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Metzler, M. (Ed.) (2001). *Endocrine Disruptors, Part 1 and Part 2*. Berlin/New York: SpringerVerlag/Heidelberg.
- Misulis, K. E., Machado, C. A. G. et al. (2008). *Netter: Neurología esencial*. Barcelona: ElsevierMasson.
- Mooradian, A. (1997). Pathophysiology of central nervous system complications of diabetes mellitus. *Clin Neurosci.*, 4, 322-326.
- Murphy, K. G. y Bloom, S. R. (2006). Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, 444, 854-859.
- Murphy, K. G., Dhillo, W. S., y Bloom, S. R. (2006). Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev.*, 27, 719-727.
- Nayak, B. et al. (2007). Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 36 (3), 617-656.
- Naz, R. K. (2004). *Endocrine Disruptors: Effects on Male and Female Reproductive Systems*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Nelson, D. L. y Cox, M. M. (2009). *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W. H. Freeman. Existe una edición en castellano: D. L. Nelson y M. M. Cox (2009). *Lehninger. Principios de Bioquímica*. Barcelona: Omega.
- Nelson, R. J. (2005). *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. Sunderland, MA: Sinauer. Existe una versión en castellano de la primera edición inglesa: R. J. Nelson (1996). *Psicoendocrinología. Las bases hormonales de la conducta*. Barcelona: Ariel.
- Nemeroff, C. C. (2004). Early-life adversity, CRF dysregulation, and vulnerability to mood and anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 38, 14-20.
- Netter, F. H. (1994). *Colección Ciba de ilustraciones médicas. T. I, Sistema nervioso. Parte 1, Anatomía y fisiología*. Barcelona: Salvat.
- Netter, F. H. (2007). *Atlas de anatomía humana*/Frank H. Netter, MD. Barcelona: Elsevier.
- Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossman, A. B., y Nieman, L. K. (2006). Cushing's syndrome. *Lancet.*, 367, 1.605-1.617.
- Norris, D. O. y Carr, J. A. (Ed.) (2005). *Endocrine Disruption: Biological Bases for Health*

- Effects in Wildlife and Humans. New York: Oxford University Press.
- Paul, M., PoyanMehr, A., y Kreutz, R. (2006) Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological Reviews*, 86, 747-803.
- Petit, W. A. y Adamec, C. A. (2005). The encyclopedia of endocrine diseases and disorders. New York: Facts On File.
- Rasgon, N. L. (2006). The effects of estrogen on brain function. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press.
- Redolar Ripoll, D. (2009). Fundamentos de psicobiología. Barcelona: UOC.
- Reiter, R. J. (2005). Melatonin. *Endocrine*, 27, 87-212.
- Rice, D. y Barone, S. Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 3), 511-533.
- Rizzo, D. C. (2009). Fundamentals of anatomy and physiology. New York: Cengage Learning.
- Rhoades, R. y Bell, D. R. (2008). Medical physiology: Principles for Clinical Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rowland, L. P., Pedley, T. A. et al. (2010). Merritt's neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rushton, L. (2009). The endocrine system. New York: Chelsea House.
- Russell, J. A., Leng, G., y Douglas, A. J. (2003). The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: Adaptations in pregnancy. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24, 27-61.
- Russo, V. C., Gluckman, P., Feldman, E. L., y Werther, G. A. (2005). The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocrine Reviews*, 26 (7), 916-943.
- Sadava, D. E. (2008). Life, the science of biology. Sunderland, MA/Gordonsville, VA: Sinauer Associates/W.H. Freeman and Co.
- Saladin, K. S. y Porth, C. (2003). Anatomy & physiology: the unity of form and function. Boston, Mass.: WCB/McGraw-Hill.
- Safe, S. (2005). Clinical correlates of environmental endocrine disruptors. *Trends Endocrinol. Metab.*, 16 (4), 139-144.
- Schapira, A. H. V. y Byrne, E. (2007). Neurology and clinical neuroscience. Philadelphia: Mosby Elsevier.
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55, 1.537-1.545.
- Schulkin, J. (2003). Rethinking homeostasis: allostatic regulation in physiology and pathophysiology. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Shepherd, G. M. (2006). Smells, brains and hormones. *Nature*, 439, 149-151.
- Sherwin, B. B. (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrine Reviews*, 24 (2), 133-151.

- Shier, D., Butler, J. et al. (2002). *Hole's human anatomy & physiology*. Boston, Mass./London: McGraw-Hill.
- Shoback, D. (2008). Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.*, 359 (4), 391-403.
- Siegel, G. J. (2006). *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. Burlington, MA: Elsevier Academic.
- Silbernagl, S. y Despopoulos, A. (2009). *Color atlas of physiology*. Stuttgart/New York: Thieme.
- Silverberg, S. J. et al. (2006). The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*, 2 (9), 494-503.
- Simon, C., Everitt, H., y Van Dorp, F. (2009). *Oxford handbook of general practice*. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Snell, R. S. (2007). *Clinical anatomy by systems*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Snell, R. S. (2010). *Clinical neuroanatomy*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Sperling, M. (2008). *Pediatric endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
- Strader, A. D. y Woods, S. C. (2005). Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*, 128 (1), 175-191.
- Strohle, A. y Holsboer, F. (2003). Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychology* 36, (Suppl. 3), S207-S214.
- Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H. et al. (2004). Subclinical thyroid disease scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291, 228-238.
- Ten, S., New, M. et al. (2001). Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 2.909-2.922.
- Toogood, A. A. et al. (2008). Hypopituitarism: Clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 37 (1), 235-261.
- Vaughan, E. D. Jr. (2004). Diseases of the adrenal gland. *Med Clin North Am.*, 88 (2), 443-466.
- Vauquelin, G. y Mentzer, B. V. (2007). *G protein-coupled receptors: molecular pharmacology from academic concept to pharmaceutical research*. Chichester, West Susse/Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Venero, C., Guadano-Ferraz, A., Herrero, A. I. et al. (2005). Anxiety, memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha1 can be ameliorated by T3 treatment. *Genes and Development*, 19, 2.152-2.163.
- Verkhatsky, A. (2005). Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons. *Physiological Reviews*, 85, 201-279.
- Weiss, B. (1998). A risk assessment perspective on the neurobehavioral toxicity of endocrine disruptors. *Toxicol. Ind. Health*, 14 (1-2), 341-359.

- Werner, S. C., Ingbar, S. H. et al. (2005). *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Whybrow, P. y Bauer, M. (2005). Behavioral and psychiatric aspects of thyrotoxicosis. En L. Braverman y R. Utiger (Ed.), *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Wilkins, R., Cross, S., Megson, I., y Meredith, D. (2006). *Oxford handbook of medical sciences*. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Williams, R. S., Cheng, L., Mudge, A. W., y Harwood, A. J. (2002). A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, 417, 292-295.
- Wilson, J. D. (1999). The role of androgens in male gender role behavior. *Endocrine Reviews*, 20, 726-737.
- Wisneski, L. A. y Anderson, L. (2010). *The scientific basis of integrative medicine*. Boca Raton: CRC Press.
- Wolf, O. T. (2003). HPA axis and memory. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17, 287-299.
- Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 25 (2), 341-368, VII.
- Yen, P. M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.*, 81, 1.097-1.142.
- Young, W. F. Jr. (2003). Minireview: Primary aldosteronism-Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*, 144 (6), 2.208-2.213.
- Zak, P. J., Stanton, A. A. et al. (2007). Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One*, 2 (11), e1128.
- Zhu, D., Wang, Z., Zhang, D. et al. (2006). fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*, 129, 2.923-2.930.
- Zoeller, R. T. y Rovet, J. (2004). Timing of thyroid hormone action in the developing brain: Clinical observations and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology*, 16, 809-818.

## Capítulo VII

- Abbas, A. B. y Lichtman A. H. (2009). *Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system* (3.<sup>a</sup> ed.). Saunders (Elsevier).
- Allaman, I., Papp, M., Kraftsik, R., Fiumelli, H., Magistretti, P. J., y Martin, J. L. (2008). Expression of brain-derived neurotrophic factor is not modulated by chronic mild stress in the rat hippocampus and amygdala. *Pharmacol. Rep.*, 60 (6), 1001-7.
- Araki, K., Youngblood, B., y Ahmed, R. (2010). The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 234-43.



- Arens, R. y Schoenberger, S. P. (2010). Plasticity in programming of effector and memory CD8 T-cell formation. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 190-205.
- Bhat, R. y Steinman, L. (2009). Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron.*, 64 (1), 123-32.
- Boulanger, L. M. (2009). Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron.*, 64 (1), 93-109.
- Carpentier, P. A. y Palmer, T. D. (2009). Immune influence on adult neural stem cell regulation and function. *Neuron.*, 64 (1), 79-92.
- Cela-Conde, C. J., Ayala, F. J., Munar, E., Maestú, F., Nadal, M., Capó, M. A., del Río, D., López-Ibor, J. J., Ortiz, T., Mirasso, C., y Marty, G. (2009). Sex-related similarities and differences in the neural correlates of beauty. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*
- Champsaur, M. y Lanier, L. L. (2010). Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 267-85.
- Cooper, M. A. y Yokoyama, W. M. (2010). Memory-like responses of natural killer cells. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 297-305.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6 (6), 463-75.
- Dedovic, K., D'Aguiar, C., y Pruessner, J. C. (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can. J. Psychiatry.*, 54 (1), 6-15.
- Del Abril, A., Caminero, A. A., Ambrosio, E., García, C., De Blas, M. A., y de Pablo, J. M. (2009). *Fundamentos de Psicobiología*. Madrid: Sanz y Torres.
- Gendelman, H. E. (2002). Neural immunity: Friend or foe? *J. Neurovirol.*, 8 (6), 474-9.
- Havlicek, J., Roberts, S. C., y Flegr, J. (2005). Women's preference for dominant male odour: effects of menstrual cycle and relationship status. *Biol. Lett.*, 1 (3), 256-9.
- Imeri, L. y Opp, M. R. (2009). How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10 (3), 199-210.
- Jacob, S., McClintock, M. K., Zelano, B., y Ober, C. (2002). Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat. Genet.*, 30 (2), 175-9.
- Jensen, T. S., Genefke, I. K., Hyldebrandt, N., Pedersen, H., Petersen, H. D., y Weile, B. (1982). Cerebral atrophy in young torture victims. *N. Engl. J. Med.*, 307 (21), 1341.
- Kim, J. J. y Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3 (6), 453-62.
- Kraft-Terry, S. D., Buch, S. J., Fox, H. S., y Gendelman, H. E. (2009). A coat of many colors: neuroimmune crosstalk in human immunodeficiency virus infection. *Neuron.*, 64 (1), 133-45.
- Landfield, P. W., McEwan, B. S., Sapolsky, R. M., y Meaney, M. J. (1996). Hippocampal cell death. *Science*, 272 (5266), 1249-51.
- Lee, A. L., Ogle, W. O., y Sapolsky, R. M. (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord.*, 4 (2), 117-28.

- Lefrançois, L. y Obar, J. J. (2010). Once a killer, always a killer: from cytotoxic T cell to memory cell. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 206-18.
- LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 253 (5023), 1034-7.
- Lucin, K. M. y Wyss-Coray, T. (2009). Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron.*, 64 (1), 110-22.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J., y Nair, N. P. (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol. Aging*, 17 (1), 95-105.
- McEwen, B. S., Albeck, D., Cameron, H., Chao, H. M., Gould, E., Hastings, N., Kuroda, Y., Luine, V., Magariños, A. M., McKittrick, C. R. et al. (1995). Stress and the brain: a paradoxical role for adrenal steroids. *Vitam. Horm.*, 51, 371-402.
- McEwen, B. S. y Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 5 (2), 205-16.
- Paust, S., Senman, B., y Von Andrian, U. H. (2010). Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 286-96.
- Pawlowski, B. y Jasienska, G. (2005). Women's preferences for sexual dimorphism in height depend on menstrual cycle phase and expected duration of relationship. *Biol. Psychol.*, 70 (1), 38-43.
- Roozendaal, B., Phillips, R. G., Power, A. E., Brooke, S. M., Sapolsky, R. M., y McGaugh, J. L. (2001). Memory retrieval impairment induced by hippocampal CA3 lesions is blocked by adrenocortical suppression. *Nat. Neurosci.*, 4 (12), 1169-71.
- Rosas-Ballina, M. y Tracey, K. J. (2009). The neurology of the immune system: neural reflexes regulate immunity. *Neuron.*, 64 (1), 28-32.
- Rouse, B. T. y Sehrawat, S. (2010). Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat. Rev. Immunol.*, 10 (7), 514-26.
- Rutishauser, R. L. y Kaech, S. M. (2010). Generating diversity: transcriptional regulation of effector and memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 219-33.
- Saitoh, T. y Akira, S. (2010). Regulation of innate immune responses by autophagy-related proteins. *J. Cell. Biol.*, 189 (6), 925-35.
- Sakaguchi, S., Miyara, M., Costantino, C. M., y Hafler, D. A. (junio, 2010). FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 10, (7), 490-500.
- Sandi, C. (2004). Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nat. Rev. Neurosci.*, 5 (12), 917-30.
- Santos, P. S., Schinemann, J. A., Gabardo, J., y Bicalho, Mda. G. (2005). New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. *Horm. Behav.*, 47 (4), 384-8.
- Sapolsky, R. M. (2001). Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus*, 11 (2), 90-1.

- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 57 (10), 925-35.
- Sapolsky, R. M. (1999). Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp. Gerontol.*, 34 (6), 721-32.
- Sapolsky, R. M. (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem. Res.*, 28 (11), 1735-42.
- Sapolsky, R. M. (2000). Stress hormones: good and bad. *Neurobiol. Dis.*, 7 (5), 540-2.
- Sapolsky, R. M. (1996). Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*, 1 (1), 1-19.
- Sapolsky, R. M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308 (5722), 648-52.
- Sapolsky, R. M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273 (5276), 749-50.
- Swaney, W. T., Curley, J. P., Champagne, F. A., y Keverne, E. B. (2008). The paternally expressed gene *Peg3* regulates sexual experience-dependent preferences for estrous odors. *Behav. Neurosci.*, 122 (5), 963-73.
- Tsolaki, M., Kounti, F., y Karamavrou, S. (2009). Severe Psychological Stress in Elderly Individuals: A Proposed Model of Neurodegeneration and Its Implications. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*
- Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A., y Sapolsky, R. M. (1989). Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J. Neurosci.*, 9 (5), 1705-11.
- Van Stegeren, A. H. (2009). Imaging stress effects on memory: a review of neuroimaging studies. *Can. J. Psychiatry.*, 54 (1), 16-27.
- Wan, Y. Y.(2010). Multi-tasking of helper T cells. *Immunology*, 130 (2), 166-71.
- Wegner, K. M., Kalbe, M., Kurtz, J., Reusch, T. B., y Milinski, M. (2003). Parasite selection for immunogenetic optimality. *Science*, 301 (5638), 1343.
- Welsh, R. M., Che, J. W., Brehm, M. A., y Selin, L. K. (2010). Heterologous immunity between viruses. *Immunol. Rev.*, 235 (1), 244-66.
- Yamazaki, K. y Beauchamp, G. K. (2007). Genetic basis for MHC-dependent mate choice. *Adv. Genet.*, 59, 129-45.
- Yong, V. W. y Rivest, S. (2009). Taking advantage of the systemic immune system to cure brain diseases. *Neuron.*, 64 (1), 55-60.

