



## Editorial

# El largo camino de la Psicofarmacología, ¿dónde estamos?

## The Long Road of Psychopharmacology, where are we?

**Recibido: 15/10/2023**

**Aceptado: 18/10/2023**

Antonio de Jesús Caballero Moreno  <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Comité Editorial

La Psicofarmacología es junto con la Psicoterapia, una de las dos piedras angulares de la Psiquiatría Clínica. Su desarrollo comenzó en la década de los 50 del siglo pasado, con una explosión y un optimismo que dieron por fin esperanzas de vaciar los manicomios y regresar a los pacientes a sus casas.

Según Delay y Deniken propusieron esta clasificación:

Química: Neurolépticos alifáticos, piperidínicos, piperacínicos, butirofenonas, etc. y de derecha o sedantes; de izquierda o desinhibitorios

Han sido durante años la guía de los psiquiatras al enseñar psicofarmacología y al prescribir. Sin embargo, esta nomenclatura es anticuada y cuando más se basa en síntomas.

Más recientemente, se ha trabajado con una clasificación basada en los mecanismos de acción, y en este caso la clasificación original queda sobrepasada.

Hoy los fármacos de primera elección para los trastornos de ansiedad y el espectro de los trastornos obsesivo-compulsivos son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y en la depresión bipolar e incluso la monopolar, la quetiapina y la olanzapina, juegan un papel fundamental; asimismo ya los antipsicóticos atípicos son una opción fundamental en el tratamiento de las fases y la profilaxis del trastorno bipolar.

Hay tres realidades que no se pueden desdeñar:

1. Los fármacos psicótrópos actúan en más de un sistema de neurotransmisión, por lo cual estas moléculas pueden ser más o menos “sucias” y de ahí sus efectos colaterales
2. La farmacogenómica se desarrolla a pasos acelerados y hoy es obligado estudiar las interacciones farmacocinéticas que se dan a nivel de la familia de la superenzima citocromo P-450, y se avanza hacia una medicina de precisión la cual incluye la psicofarmacología.
3. La metodología de los ensayos clínicos fase 1, 2 y 3, estos últimos aleatorizados, controlados con placebo, a doble ciegas, se ha tratado que el ensayo se parezca a lo que realmente pasa en el real *world*, aunque la realidad es que el juicio final de una molécula la da la vida con las decenas de miles de pacientes tratados. En Cuba se llevó a cabo hace años un gran ensayo multicéntrico dirigido por el Centro Nacional de Ensayos Clínicos del Interferón en la esquizofrenia, y el ensayo realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras en la década de los 90s, del clorometiazole vs clorodioxepóxido en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol.

A continuación se hará un breve análisis acerca de por dónde anda el desarrollo psicofarmacológico en áreas fundamentales:

a) Antipsicóticos:

Los antipsicóticos de segunda generación o atípicos sustentan su mecanismo de acción en el bloqueo de los receptores D2 dopaminérgicos y los receptores 5HT2 serotoninérgicos

En este grupo está la clozapina, más adelante tenemos a la risperidona, la olanzapina, la paliperidona y la quetiapina, y luego un último grupo conformado por la ziprasidona, la iloperidona, la asenapina y la lurasidona. En este punto se ralentiza la generación de estos tipos de antipsicóticos.

A partir de aquí la investigación en la esquizofrenia ha ido a explorar otros sistemas de neurotransmisión:

- Sistema acetilcolinérgico:

Se descubre que activando los receptores M1/M4 muscarínicos, se produce una mejoría en los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia y comienzan los ensayos *EMERGENT 1* y *2* con el medicamento *XANOLEMINE/TROSPIUM*.



- Sistema serotoninérgico:

Como se planteó los antipsicóticos atípicos mejoran los síntomas negativos, afectivos y cognitivos de la esquizofrenia por su bloqueo de los receptores 5HT<sub>2</sub>, pero la industria farmacéutica comienza con los ensayos *ADVANCE* y *ENHANCE* con un nuevo fármaco el *PIMAVANSERÍN*, que es un antagonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> dirigido fundamentalmente a la mejoría de los síntomas negativos.

- Trazas de amina

Son compuestos simpatomiméticos conocidos desde hace más de 100 años, se expresan por lo menos dos veces menos que los neurotransmisores. Los agonistas TAAR1 que es como se les denomina, ejercen efectos antipsicóticos vía su actividad pre y post-sináptica. Los dos fármacos que están en fase de ensayo clínico de esta clase son el Ramilaront y el Ulotaron.

b) Antidepresivos

Según la teoría de las monoaminas, llegamos a los denominados antidepresivos multimodales como: Vilazodona, Levomilnacipram y Vortioxetina.

- Nuevas estrategias antidepresivas que modulan el glutamato

La modulación del glutamato a través del bloqueo de los receptores NMDA de glutamato es algo que se ha conseguido con moléculas como esketamina, dextrometorfan y esmetadona.

- Receptores GABA<sub>A</sub>, esteroides neuractivos y depresión

Producen acciones en la neurotransmisión del glutamato a través de sus acciones sobre el receptor GABA-a, los fármacos guías son la allopregnalona, brexanolona y zuranolona.

c) Psicodélicos en desarrollo

Psilocibina, la prodroga, se convierte en psilocina, el componente activo. Es un potente agonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub> de serotonina. Se hipotetiza que estimula a las neuronas GABA, induce efectos neuroplásticos y aumenta el BDNF.

d) Fármacos hipnóticos

- Benzodiacepinas: triazolam, temazepam

Agonistas de los receptores de benzodiacepinas: Ezsoplicona, Zaleplon y Zolpidem

- Agentes melatoninérgicos: ramelteon

- Agonistas de los receptores de histamina: doxepina en dosis bajas



- Antagonistas de los receptores de orexina: suvorexant, lemborexant.

e) Fármacos para los trastornos de ansiedad

En este caso poco se puede agregar a lo conocido. Por ejemplo que los ISRS han pasado a ser los medicamentos de primera línea en el tratamiento de estos trastornos, y las benzodiazepinas como medicamentos de segunda línea.

Puntualmente, hay ensayos que apoyan el uso de la oxitocina intranasal en el trastorno de estrés postraumático, en el trastorno de pánico sucede lo mismo para la d-cicloserina, en el trastorno de ansiedad generalizada, la pregabalina ha sido probada con éxito en varios ensayos y se usa en la vida real.

f) Trastornos relacionados con sustancias

En esta área se muestran pocos avances, vale mencionar el uso del baclofeno en el trastorno por uso de alcohol y de zonisamida en el trastorno relacionado con nicotina

g) Discinecia tardía

En este campo han sido aprobados tres fármacos prometedores, todos inhibidores de los inhibidores del transportador VMAT2: tetrabenazina, deutetabenazina y valbenacina.

## Conclusión

La psicofarmacología ensaya nuevas vías que se apartan de las teorías monoaminérgicas clásicas de las psicosis y los trastornos del humor. Las metodologías de estudios se hacen más complejas para evitar la aparición de moléculas peligrosas, y el desarrollo de la investigación de neuroquímica del cerebro avanza.

