

PSICOFARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA NEUROLOGICA*

Dr. JEAN THUILLIER**

EL título de esta conferencia utiliza un neologismo que tiene seis años de edad (1957), la palabra «psicofarmacología». Este concepto ha consagrado nuevos métodos de terapéutica e investigaciones neuropsiquiátricas y en la actualidad es empleado univer-

tica neurológica y psiquiátrica cuyos problemas son múltiples.

La patogenia de las enfermedades nerviosas y más especialmente de las enfermedades mentales es un problema difícil que, de antiguo, ha solicitado la curiosidad científica. Pese al interés que los

CUADRO N.º 1

SITUACION DE LA PSICOFARMACOLOGIA EN PSIQUIATRIA

<i>Psiquiatría general</i>	<i>Psiquiatría experimental</i>
Clinica	Psicofisiología
Nosografía	Neuro y Electrofisiología
Diagnóstico	Histopatología
Terapéutica	Psicopatología experimental (animales)
	Psicoquímica
<i>Psicoterapia</i>	Neurobioquímica, Histoquímica, Neurofarmacología
Fisio y Quimioterapia	<i>Psicofarmacología</i>

Drogas psicótropas

samente por los médicos e investigadores que se ocupan de la patología mental o de terapéuticas de las enfermedades cerebrales. Me propongo desarrollar algunos puntos relativos a esta nueva rama de la investigación médica, situándolos en el contexto de una terapéu-

investigadores le han otorgado, la aparición de una anomalía mental es siempre misteriosa en sus profundas causas biológicas; no obstante, después de algunas décadas, la confrontación de «hechos psicofisiológicos», «neuro y electrofisiológicos» y aun «psicopatológicos»,

* Conferencia pronunciada en esta Real Academia el día 18-I-62. Traducida del francés por C. S. P

** Ex jefe de Clínica de la Facultad de Medicina. Jefe de Investigación del Instituto Nacional de Higiene y Director de la Unidad de Investigaciones de Neuropsicofarmacología. París.

estudiados en el animal y en el hombre, han justificado la noción de una *neuropsiquiatría experimental* que se ha revelado llena de promesas para abordar, sobre bases biológicas válidas, el estudio de los mecanismos psicopatógenos.

En el cuadro Núm. 1 he tratado de situar el lugar de la *psicofarmacología* entre la psiquiatría clínica y la psiquiatría experimental.

Yo quisiera simplemente recordarles que en el campo de la psicofisiología y de la psicopatología experimental, los «estímulos o las exéresis corticales», los estímulos hipotalámicos o de las estructuras basilares, los métodos de Pavlov utilizando los reflejos condicionados, han contribuido en gran manera a integrar una noción experimental en la Neurología; más tarde en la Neuropsiquiatría y finalmente en la misma psiquiatría clásica.

Todo método de patología experimental debe, en mi opinión, justificarse por perspectivas de investigaciones patogénicas o terapéuticas. A la psiquiatría experimental, que debía casi todos sus resultados a la neurología, le faltaba un resultado práctico en uno de los dos campos: patogénico o terapéutico.

Si, en el campo de la patogenia mental, nos queda todavía casi todo por conocer, al menos se puede afirmar que tras los hallazgos preliminares tan útiles de las terapéuticas de choque (metrazol, insulina, electrochoque), *la terapéutica psi-*

quiátrica nació en 1952 con el descubrimiento de las notables acciones de la clorpromazina y de la reserpina en patología mental.

No voy a hacer historia del descubrimiento de la acción de tales drogas, pero sí hay que recordar, no obstante, que *fue un hallazgo fortuito, accidental* en ambos casos; en efecto, la reserpina, alcaloide de la Rauwolfia, fue presentada primeramente a la clase médica por sus propiedades hipotensivas cardiovasculares y Nathan Kline hubo de descubrir, en segundo término, sus propiedades sedativas psíquicas; finalmente, la clorpromazina preparada en un principio como antihistamínico, neuropléjico, para la anestesia potenciada, fue aplicada por primera vez por Jean Delay y Pierre Deniker en el tratamiento de los estados de agitación maniaca y más tarde en las psicosis con los resultados conocidos.

De estos descubrimientos hechos en 1952 debía derivarse una noción fundamental y enteramente nueva, a saber:

Ciertas enfermedades mentales podían mejorar y curar, de manera específica, mediante sustancias químicas.

Mientras anteriormente la psiquiatría utilizaba drogas que pedía prestadas a otras disciplinas médicas (endocrinología, hematología, neurología, etc.), por primera vez se demostraba que una *quimioterapia específica* de las enfermedades

mentales podía existir: la psiquiatría había entrado en una era terapéutica. Podía haberse, pues, de una «*Farmacología de drogas actuando en las enfermedades mentales*» y, por lo tanto, de una «*psicofarmacología terapéutica*».

Pero la existencia de una psicofarmacología llevaba consigo como corolario otra noción no menos fundamental:

«Dado que ciertas enfermedades mentales pueden mejorar mediante drogas psicótropas actuando por mecanismos bioquímicos, es vero-

cepción bioquímica de las psicosis» ha sido subrayar el interés de ciertas «psicosis experimentales provocadas por sustancias químicas sintéticas o naturales». En efecto, la reproducción por la mescalina, la bufotenina, la dietilamida del ácido lisérgico y, más recientemente, por la psilocibina, de trastornos psíquicos artificiales análogos a determinados estados mentales patológicos, constituía la prueba directa de la hipótesis del origen bioquímico de ciertas psicosis.

Pareció, en consecuencia, intere-

CUADRO N.º 2

PSICOFARMACOLOGIAS

Psicofarmacología bioquímica

Psicofarmacología clínica

- a) Psicofarmacología de drogas psicótropas.
- b) Psicofarmacología de medicamentos psiquiátricos (Drogas psicótropas).

símil que ciertas enfermedades mentales son debidas a una perturbación de la homeostasis bioquímica de ciertos metabolismos esenciales.»

Esta noción ha dado origen a cierto número de «*teorías bioquímicas*» o «*concepciones bioquímicas de las psicosis*» que si bien a menudo han sido temerarias, han tenido el mérito de suscitar una «*psicofarmacología bioquímica*» que estudia las modificaciones de los metabolismos en el enfermo mental, ya sea en estado aislado, ya en relación con la administración de drogas psicótropas.

Uno de los méritos de la «con-

sante llevar a cabo el estudio de las sustancias psicopatógenas capaces de provocar «psicosis modelos» y así nació una «*psicofarmacología*» de las *drogas psicopatógenas o psicodislépticas*, según la nomenclatura de J. Delay.

En el cuadro Núm. 2 he intentado agrupar y clasificar las tres psicofarmacologías de las cuales he explicado el origen y que vamos a examinar a continuación para ver el interés que presentan ante el psiquiatra.

I. — PSICOFARMACOLOGIA BIOQUIMICA *ante todo*; se ocupa de la investigación de las causas

bioquímicas de ciertas enfermedades mentales. Aparte de los estudios sistemáticos explorando y dosificando las constantes biológicas en el enfermo mental, se han emprendido investigaciones sobre el suero sanguíneo y su poder oxidativo total o medido después de fraccionamiento, las cuales sin ser muy significativas acumulan resultados interesantes. En mi laboratorio (H. Nakajima y J. Thuillier) hemos hallado que el poder oxidativo del suero de determinados enfermos mentales se muestra-

la región diencefálica, es un complejo equimolecular de creatinina, de ácido sulfúrico y de una base de núcleo indólico: la hidroxí-5-triptamina. Es una aminooxidasa la que cataliza la degradación de la serotonina, del mismo modo que la noradrenalina y la dopamina están sometidas a la acción de las aminooxidases. Ahora bien, se han hallado numerosas sustancias alucinógenas poseyendo un núcleo indólico análogo al de la serotonina, que son susceptibles de bloquear los sistemas enzimáticos

CUADRO N.º 3

PSICOFARMACOLOGIA BIOQUIMICA

Estudios bioquímicos de las modificaciones humorales de los enfermos mentales.

Influencia de las drogas psicótropas sobre el metabolismo de las aminas biógenas (adrenalina, noradrenalina, dopamina, etc.) y de las neurohormonas (acetilcolina, histamina, etc.).

Estudio de los inhibidores o facilitantes del metabolismo de la célula nerviosa.

Investigaciones que conducen a:

Interpretación del mecanismo *bioquímico* de las psicosis orgánicas y corrección de las desviaciones metabólicas.

ba aumentado y que cuando una mejoría se manifestaba bajo la influencia de drogas psicótropas era visible una disminución de este poder oxidativo.

Las investigaciones de psicofarmacología bioquímica se han dirigido también mucho hacia el metabolismo de las neurohormonas y de las aminas biógenas. Se sabe, efectivamente, que estas sustancias regulan de un modo fundamental la actividad del sistema nervioso; entre ellas la serotonina, de la que se encuentran cantidades apreciables en el cerebro y particularmente en

que intervienen en el metabolismo de la serotonina, como es el caso de la harmina y del LSD 25, por ejemplo. Por otra parte la investigación de «activadores» de la serotonina y de las aminas biógenas ha conducido a la preparación de la sustancia que impide la degradación por la monoaminooxidasa inhibiendo selectivamente este enzima. De tales investigaciones han derivado los «inhibidores de la monaminooxidasa» utilizados en los síndromes depresivos (cuadro número 3).

Paralelamente, la movilización

de las aminas biógenas por la reserpina, por ejemplo, lleva aparejadas disminuciones del poder oxidativo del suero, que pueden provocarse igualmente con reguladores metabólicos como la Centrofenoxina.

Sea lo que fuere, el papel jugado por la serotonina o las otras monoaminas en el curso de las enfermedades mentales, es todavía muy oscuro; ello no obstante tales investigaciones son un esfuerzo loable con vistas a acercarnos al mecanismo bioquímico de la actividad encefálica.

II. — LA PSICOFARMACOLOGIA DE LAS DROGAS PSICOPATÓGENAS *trata del estudio de las moléculas químicas que reproducen síndromes mentales análogos a ciertas psicosis espontáneamente aparecidas.* Desde hace tiempo se sabe que ciertas drogas pueden modificar el comportamiento psíquico del hombre: el alcohol, el opio, el haschich, la quinina, la cocaína y muchas otras, son bien conocidas en tal sentido, ya sea por la especificidad alucinógena de las unas, como la mescalina alcaloide del psiotil o la bufotenina encontrada en el veneno de sapo y los granos de piptadenia peregrina o por la analogía estructural con las sustancias fisiológicas; la psilocibina, por ejemplo, alcaloide alucinógeno de un hongo mejicano, tiene una estructura indólica muy parecida a la de la serotonina al mismo

tiempo que es un isómero de la bufotenina.

A veces, otras nociones fundamentales se desprenden de estas drogas psicopatógenas. Así la dietilamida del ácido lisérgico más conocido con el nombre de LSD 25, sintetizado por Stoll y Hoffman en 1938, no es únicamente interesante por los síndromes de despersonalización y el cuadro variado de los trastornos psíquicos que puede provocar, sino por dos razones esenciales: en primer lugar, el LSD 25 puede obrar a dosis tan pequeñas como 100, 150 gammas en los adultos y esta posología ínfima tiende a demostrar que la acción de la droga no puede llevarse a cabo más que por intervención de un mecanismo enzimático perturbado, lo que lleva a suponer que metabolismos bioquímicos esenciales soportan la conciencia y el psiquismo normal. Seguidamente, el LSD 25 bajo el punto de vista farmacológico es un potencializador a baja dosis y un antagonista a dosis media de la serotonina con la cual comparte estructuralmente un núcleo indólico, lo que, una vez más, se aproxima a una estructura química fisiológica de una sustancia artificial, permitiendo sustentar nuevas hipótesis.

Ciertamente, los síndromes psicóticos provocados por las sustancias psicopatógenas no son superponibles exactamente, por lo que puede observarse en la psicosis y la esquizofrenia, y explicar su pa-

togenia por un mismo mecanismo bioquímico sería prematuro, por el momento, pero las psicosis espontáneas y las experimentales presentan tales similitudes que si tuviéramos un mejor conocimiento de los mecanismos bioquímicos que son responsables de las psicosis producidas por las drogas, nuestro conocimiento de las psicosis esenciales y de la esquizofrenia sería mucho mejor.

Animales anormales (ratas I.D. P.N.)

Reflejos condicionados.

Neurofarmacología, etc.

¿Existen reglas, principios o técnicas para encontrar medicamentos del cerebro? La disciplina científica es tan amante de codificar sus investigaciones que se ha intentado precisar las condiciones mediante las cuales una molécula química actúa sobre el cerebro. *En*

CUADRO N.º 4

PSICOFARMACOLOGIA CLINICA

- I. Psicofarmacología de las drogas psicopatógenas (LSD 25, psilocibina, mescalina, harmina, etc.).
 - II. Psicofarmacología terapéutica.
 - a) Síntesis orgánica de moléculas químicas nuevas.
 - b) Estudio sobre el animal con ayuda de técnicas especiales de la psicofarmacología:
 - Animales anormales.
 - Reflejos condicionados.
 - Neurpsicofarmacología.
- Investigaciones conducentes a la creación de drogas psicotropas nuevas. Neurolépticos, tranquilizantes, hipnóticos, antiépilépticos, psicotónicos, etcétera.

III. — LA PSICOFARMACOLOGIA TERAPEUTICA *llega a continuación* y se refiere a la investigación y puesta a punto de los nuevos medicamentos cerebrales, de las nuevas drogas psicotropas.

Este trabajo supone dos etapas fundamentales (cuadro Núm. 4):

- a) La síntesis orgánica de moléculas químicas nuevas.
- b) Los estudios sobre el animal con ayuda de las técnicas especiales de la psicofarmacología:

primer lugar, el acercamiento entre estructura química y actividad ha interesado sobremanera a la gente de laboratorio; a veces, los resultados han sido brillantes en determinados casos precisos (derivados de la fenotiazina), pero se trataba más en tales ejemplos de conocer los límites de las modificaciones que se podían aplicar a las moléculas antiguas para aumentar, disminuir o anular sus propiedades farmacodinámicas, que de hallar moléculas nuevas.

De hecho, los hallazgos importantes en psicofarmacología han sido casi siempre fortuitos y sólo más tarde se han clasificado las moléculas en un grupo determinado según las analogías estructurales o se han explicado sus propiedades por mecanismos bioquímicos.

Es evidente que un análisis más exacto de las características de las moléculas sería de desear y así se ha tratado de hacer por *estudios teóricos de química* midiendo el reparto de las *cargas electrónicas de las moléculas*.

Pero estas investigaciones limitadas a estudios descriptivos no nos parecen suficientes y sería preciso observar la molécula de manera dinámica, «*verla en acción*», es decir, en el curso de reacciones en las que participa antes de intervenir en su receptor.

De momento nos vemos obligados al trabajo del trapero, como decía Magendie, y a «*recoger lo que se encuentra*». Hay que aprehender el fenómeno a su paso, saber comprenderlo, que no quiere decir expresamente comprender el mecanismo, sino comprender que *el fenómeno puede ser utilizado para un alcance terapéutico*. Por lo que se ve, un gran número de mecanismos de asociación presiden el descubrimiento de una droga psicotropa, asociación de ideas pero también de disciplina de colaboración, de comunidad de interés por el objeto del trabajo, estando el conjunto coordinado, regulado, dirigido

y sometido a un imperativo categórico: la comprobación absoluta y metódica de la hipótesis, que puede ser tan aleatoria como sea posible si está controlada por un espíritu crítico.

La búsqueda de un medicamento del cerebro utilizable en psiquiatría se basa, pues, en *conocimientos químicos y bioquímicos, farmacológicos y clínicos estrechamente unidos en el cuadro de la psicofarmacología*. La compenetración de estas varias disciplinas se impone aquí todavía más que en otras especialidades médicas, pero el problema es tanto más apasionante cuanto se trata del cerebro, órgano con múltiples funciones, cuya extremada diversidad de manifestaciones patológicas reclama cuantas terapéuticas especiales respondan a los dos estados del sistema nervioso: excitación y depresión.

Sabemos ya que, merced a la psicofarmacología, es posible ahuyentar el dolor sin embotar la sensibilidad, disipar la angustia o el tedio sin disminuir la vigilancia, calmar la agitación de un demente sin sujetarle con una camisa de fuerza y, a veces, incluso alejar un delirio bajo la influencia de los neurolépticos.

Pero la psicofarmacología ha realizado igualmente moléculas que desorganizan la personalidad, crean alucinaciones y modifican la conciencia.

De estos dos tipos de medicamentos se sirve el médico conociendo

do sus posibilidades, como instrumento necesario para el tratamiento del cerebro enfermo. Pero estas drogas que ha creado la psicofarmacología deben quedar absolutamente bajo el control del médico psiquiatra y no servir otros fines

que la curación, si no su utilización fuera de tal objetivo no podría por menos que recordarnos las hechicerías antiguas en las que la Medicina no era más que un pretexto, el esoterismo un arte y la salud del hombre un juego de azar.