

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 **fines 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.

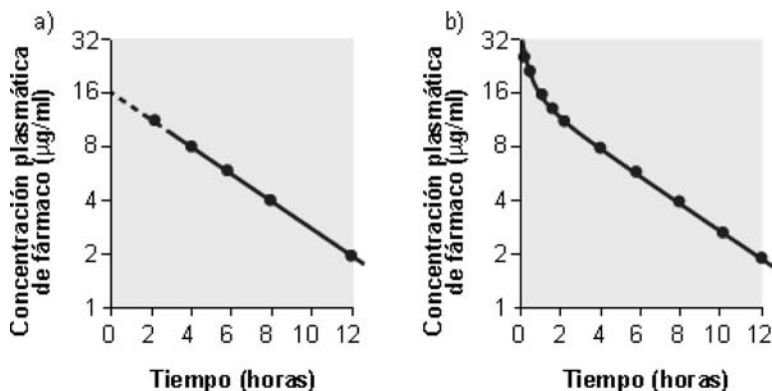


Figura 1. Varios ejemplos de los cambios en las concentraciones plasmáticas de un fármaco a lo largo del tiempo.

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.

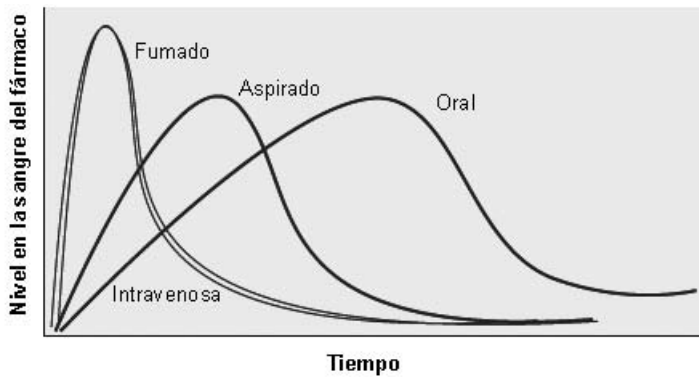


Figura 2. Niveles sanguíneos de un fármaco conseguidos después de distintas vías de administración.

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-Raquideo), 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.

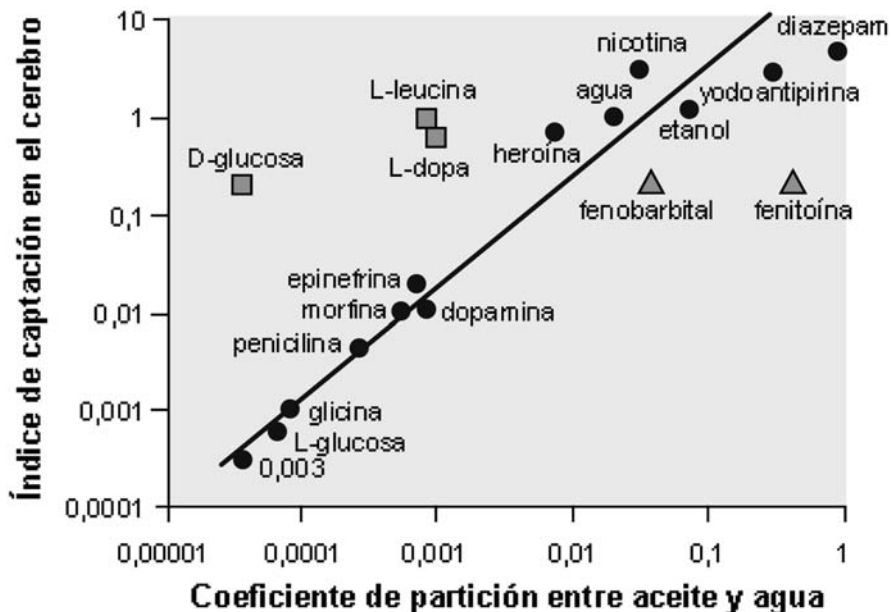


Figura 3. Relación entre la entrada por la BHE (eje de las y) y la liposolubilidad de algunos psicofármacos (eje de las x). Las sustancias marcadas con un triángulo presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, mientras que las señaladas con un cuadrado tienen mecanismos de transporte especiales.

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.

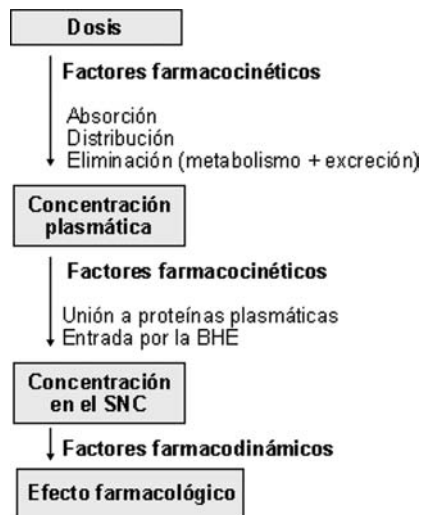


Figura 4. Esquema del proceso de administración/efecto terapéutico de un psicofármaco.

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-

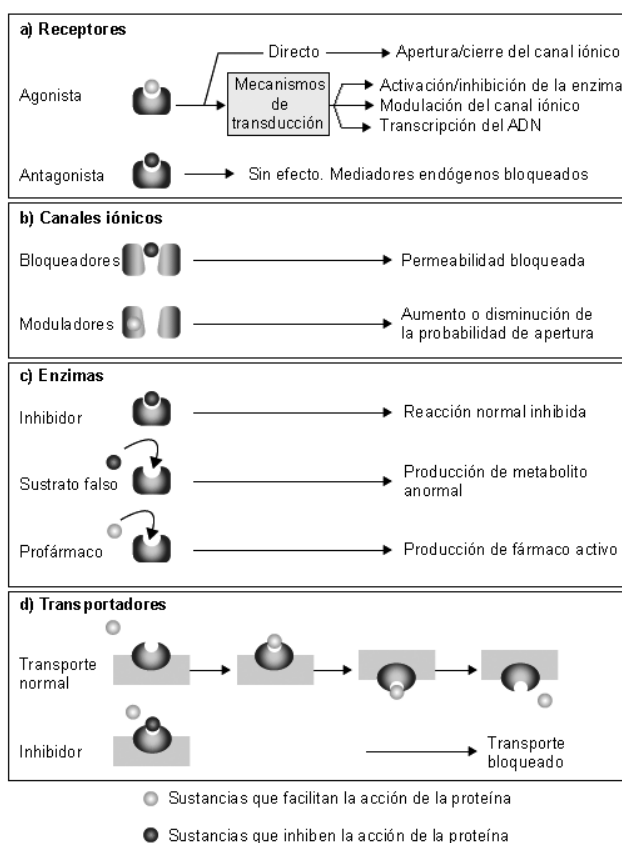


Figura 5. Principales proteínas sobre las cuales pueden actuar los psicofármacos.

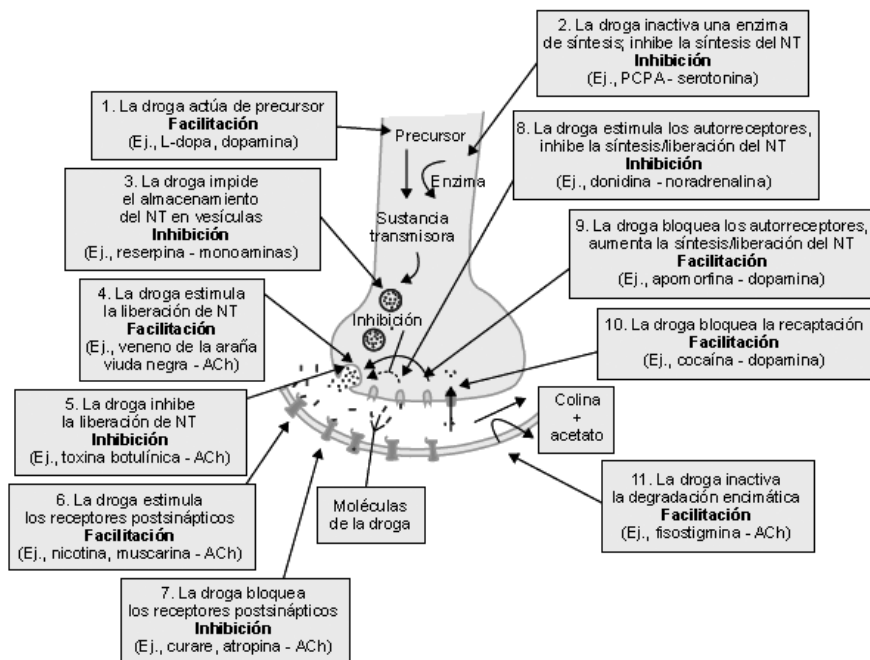


Figura 6. Diferentes pasos de la transmisión sináptica que pueden ser afectados por los psicofármacos. Abreviaturas: Ach = acetilcolina; NT = neurotransmisor; PCPA = paraclorofenilalanina

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 D₂ (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.

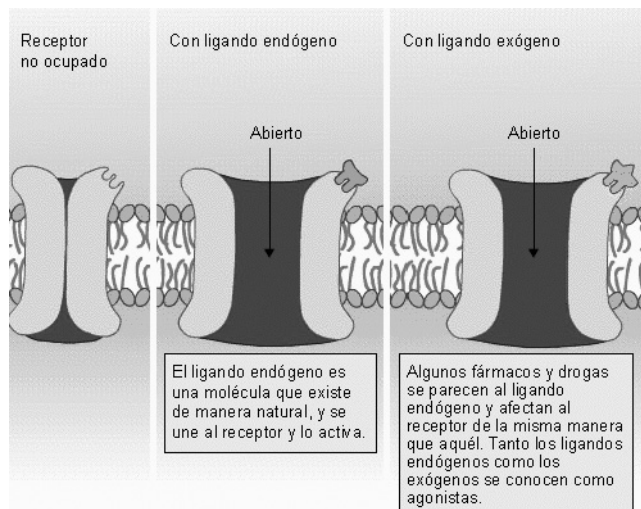


Figura 7. Tanto los ligandos endógenos como los exógenos pueden actuar como agonistas de los receptores.

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.

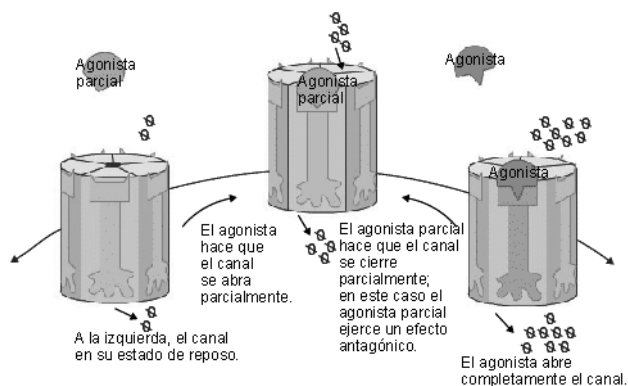


Figura 8. Efectos de un agonista parcial en presencia o en ausencia de un agonista completo. En el caso de receptores ionotrópicos, en ausencia del agonista completo, el agonista parcial puede *abrir* un canal iónico, mientras que en presencia del agonista completo, el efecto del agonista parcial será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

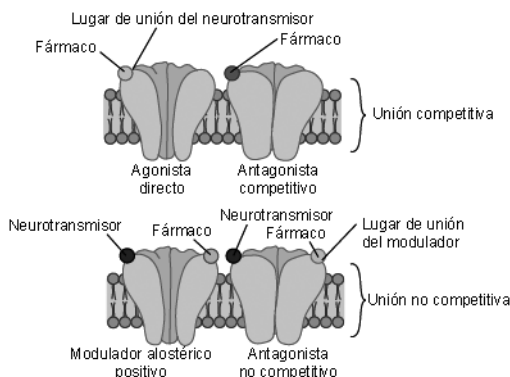


Figura 9. Diferencia entre un antagonista competitivo y no competitivo. El antagonista competitivo se une al mismo lugar dentro del receptor que el neurotransmisor, mientras que el no competitivo se une a un lugar distinto.

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_A.

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.**

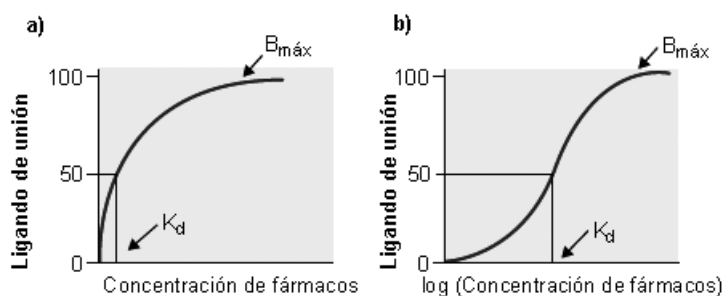


Figura 10. Relación teórica entre la concentración de un fármaco, en escala lineal (a) o logarítmica (b), y la ocupación de su receptor. Se representa la K_d y la $B_{m\acute{a}x}$.

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.

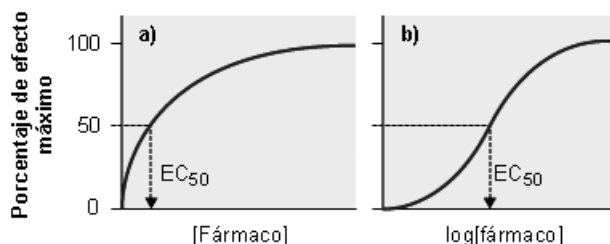


Figura 11. Curva teórica dosis-respuesta, en la que se expresa la dosis en escala lineal y logarítmica. El concepto de EC50 se explicará más adelante.

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.

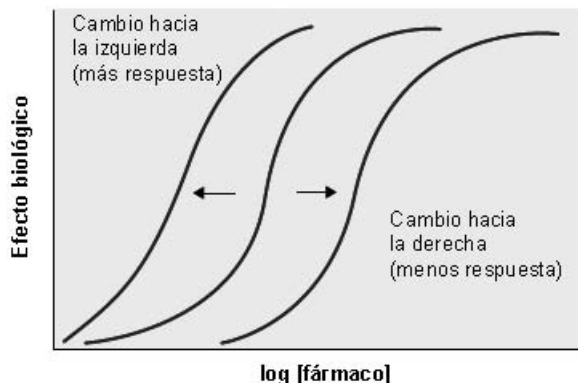


Figura 12. Desplazamientos de la curva dosis-respuesta hacia la derecha o hacia la izquierda. Un cambio hacia la derecha, o hacia abajo, indica que se ha dado una disminución de la sensibilidad hacia el fármaco; es decir, se necesita más droga en todas las concentraciones para conseguir el mismo nivel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

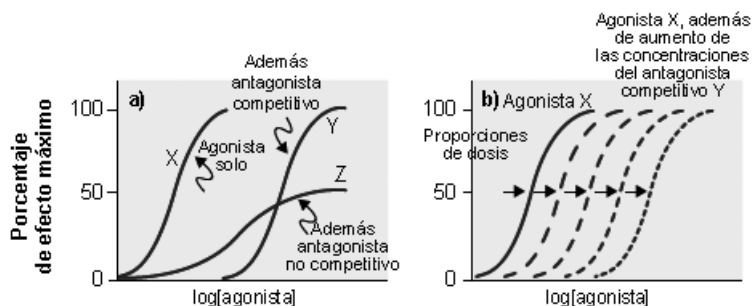


Figura 13. (a) Modificación de la curva dosis-respuesta de un fármaco que actúa como agonista frente a un antagonista competitivo y no competitivo. (b) Modificación de la curva dosis-respuesta de un fármaco que actúa como agonista ante concentraciones crecientes de un antagonista competitivo. Observad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

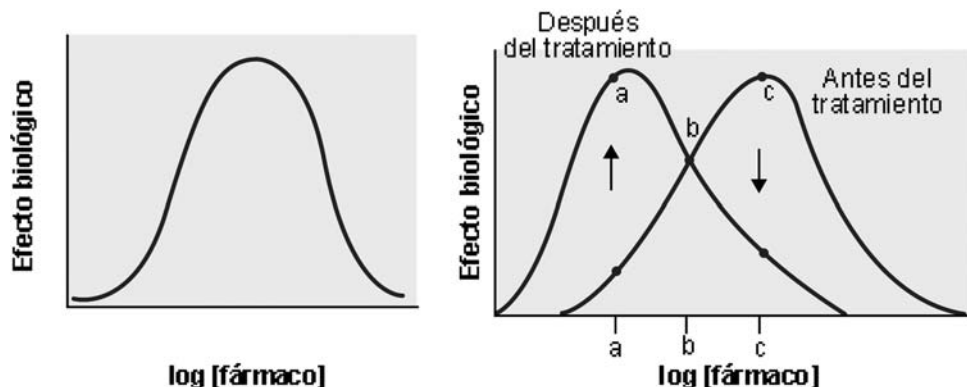


Figura 14. A la izquierda, curva dosis-respuesta en forma de U invertida. A la derecha, desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la izquierda como consecuencia de un tratamiento. Si sólo se hubiera probado el efecto del tratamiento sobre una sola dosis del fármaco, se habría podido concluir que 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.

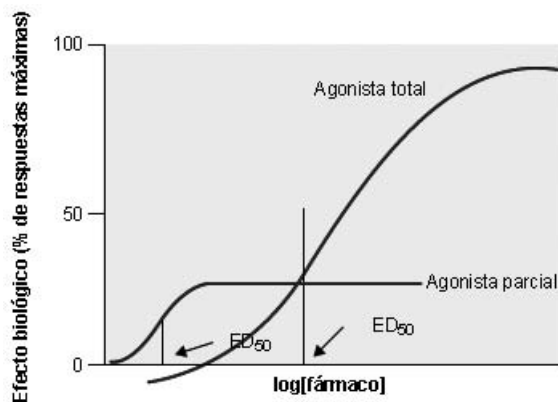


Figura 15. Comparación de la eficacia y la potencia de dos fármacos. En este caso, el agonista parcial es más potente que el agonista completo (porque con menos dosis produce más efecto), mientras que el agonista completo es más eficaz que el agonista parcial (produce más efecto máximo).

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"**.

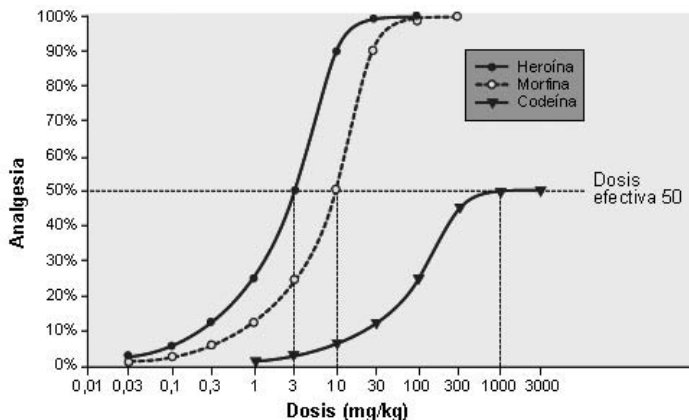


Figura 16.

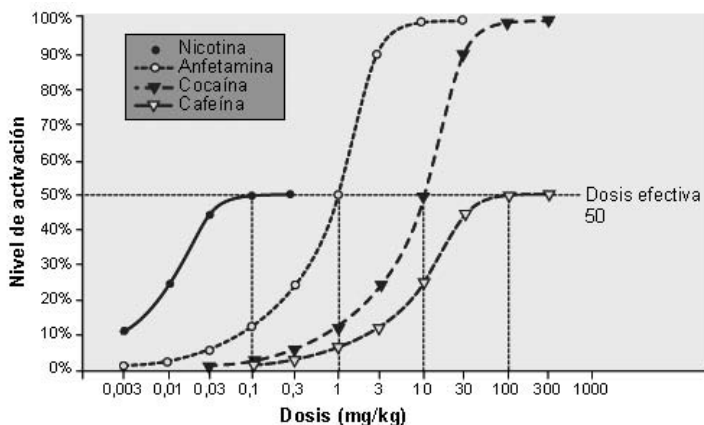


Figura 17.

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

Efecto	Polimorfismo genético
Eficacia en el tratamiento con el antipsicótico clozapina	Receptores D ₄ y 5-HT ₂
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.

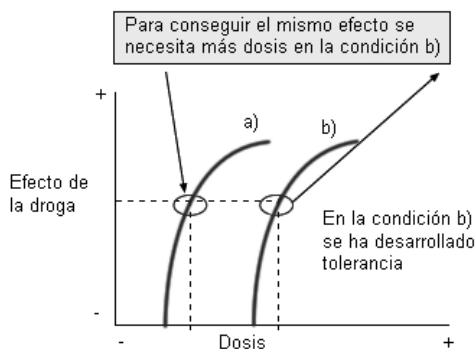


Figura 18. Desarrollo de tolerancia a los efectos de un fármaco o droga.

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 D₂ 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.